FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 79

Traitement Neuroplégique
des
Syndromes Malins Typhiques

(Travail du Service du Professeur Agrégé Antoine RAYBAUD)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le Juillet 1957

PAR

Madame Lidia BALOSSINI-FESTINO

Née le 6 Décembre 1927, à Divignano

Diplômée de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. le Professeur R. POINSO	*Président*
	le Professeur F. BLANC	*Assesseurs*
	le Professeur J. BRAHIC	
	le Professeur Ag. Antoine RAYBAUD	

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1957

Traitement Neuroplégique

des

Syndromes Malins Typhiques

(Travail du Service du Professeur Agrégé Antoine RAYBAUD)

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Traitement Neuroplégique
des
Syndromes Malins Typhiques

(Travail du Service du Professeur Agrégé Antoine RAYBAUD)

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le Juillet 1957

PAR

Madame Lidia BALOSSINI-FESTINO

Née le 6 Décembre 1927, à Divignano

Diplômée de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM. le Professeur R. POINSO	*Président*
Examinateurs de la Thèse	le Professeur F. BLANC	
	le Professeur J. BRAHIC	*Assesseurs*
	le Professeur Ag. Antoine RAYBAUD	

Éditions LECONTE
98, Cours Lieutaud
MARSEILLE
1 9 5 7

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD OLMER, RIMATTEI, ROCHE.

Secrétaire principal : J. COMTE — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique chirurgicale	N...
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	POURSINES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER J.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine préventive	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	DOR.
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Stomatologie	MARONNEAUD
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX
Professeur sans chaire	DONNET

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIED
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
METRAS
MONGES Henri
MOUREN
OLLIVIER
ORSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

Chargés des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

A MES PARENTS,

En témoignage de mon affection reconnaissante pour leur dévouement et leur tendresse.

A MON MARI,

Capitaine au Long Cours,

En faible témoignage d'amour.

A MA FILLE,

Pour toute la joie qu'elle me donne.

A MON FRERE,

En souvenir de notre enfance.

A MA BELLE-MERE,

A MON BEAU-FRERE,

En esprit de gratitude et d'affection.

A MADAME CAMILLE REGNIER,

Pour son amitié tenace et fidèle — je lui dois beaucoup.

A MADEMOISELLE HENRIETTE RAFONI,

Avec mon amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POINSO,

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux.

Il m'a permis de profiter de son lumineux enseignement. Je le remercie de l'honneur qu'il me fait en présidant la soutenance de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BLANC,

Médecin Général des Troupes Coloniales,
Professeur de Clinique des Maladies exotiques,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

J'ai eu l'avantage de bénéficier de la beauté de son enseignement et de l'étendue de ses connaissances. Qu'il veuille bien être assuré de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRAHIC,

Professeur de Bactériologie,
Médecin des Hôpitaux.

La clarté de son enseignement a rendu pour moi vivante la bactériologie. Qu'il veuille bien trouver ici toutes les marques de ma reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANTOINE RAYBAUD,

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

J'ai admiré la limpidité de son enseignement, cette synthèse qu'il a su établir entre les symptômes morbides et la maladie infectieuse. Je lui dois tout l'attachement que je porte à la médecine. Il restera pour moi le meilleur des maîtres.

CONCEPTION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA SEPTICEMIE EBERTHIENNE MALIGNE

LA FIEVRE TYPHOIDE NORMALE

Bien qu'elle ait été particulièrement étudiée et décrite par Petit et Serres, c'est Bretonneau qui donna à la maladie le nom de dothiénentérie ; Louis, Trousseau en affirment l'origine microbienne. C'était l'étape anatomo-clinique.

Puis avec Eberth, l'étiologie se précise et Schottmuller, Widal précisent les techniques de dépistage du germe. L'épidémiologie utilise leurs découvertes. Actuellement, la Physiopathologie oriente une thérapeutique active et réelle.

La fièvre typhoïde est une septicémie déterminée par la présence dans l'organisme du bacille d'Eberth. Le tuphos, qui donne à la maladie son nom, est quelquefois à peine apparent.

Il est classique de décrire dans la fièvre typhoïde une période d'incubation, une période d'invasion, une période d'état suivie de la période de défervescence, puis de la convalescence. Il est classique également de parler de septenaires.

L'Incubation est silencieuse, s'étalant sur 12 à 15 jours sans histoire clinique. *La période d'Invasion* suit, avec des céphalées, une inversion nycthémérale du sommeil, l'inappétance, de la fatigabilité et de l'asthénie. La diarrhée est classique, mais est fréquemment remplacée par la constipation. La température s'élève progressivement et le pouls est dissocié d'avec la température. Au bout de 5 à 6 jours, on note à l'examen une splénomégalie discrète. Quelquefois, on voit se constituer une angine de Duguet. L'hémoculture est positive.

La Période d'état est marquée par une température en plateau ; les taches rosées lenticulaires apparaissent, à topographie métamérique. A l'asthénie s'associe le tuphos. Les troubles digestifs dominent ; inappétence, langue épaisse et saburrale, abdomen météorisé, fosse iliaque droite gargouillante, diarrhée ocreuse qui contient le germe. Si la température oscille entre 39°5 et 40°, le pouls dépasse rarement 100. L'on sait que ce pouls, quelquefois dicrote, contrastant avec la température élevée à une valeur diagnostique. La tension artérielle est modérément abaissée.

La Période de défervescence se fait à la fin du troisième septenaire et la fièvre descend graduellement pour atteindre la normale.

Les signes digestifs s'estompent, le tuphos disparaît, l'appétit réapparaît, la diurèse s'amorce ; il y a une reprise progressive de l'état général et le malade entre en convalescence.

Dans certains cas, il y a une véritable « crise » avec une augmentation considérable de la diurèse et un amaigrissement marqué du malade, c'est là la crise favorable.

La convalescence est parfois lente, mais l'équilibre harmonieux de l'organisme se rétablit.

Telle était l'évolution classique d'une fièvre typhoïde normale avant l'apparition dans la thérapeutique du chloramphénicol. Cette évolution a été considérablement modifiée et la courbe thermique en a été changée. En effet, sous chloramphénicol à des doses correctes, et traitée précocément, la fièvre typhoïde voit sa courbe céder en deux ou trois jours et l'apyrexie remplacer le plateau thermique classique. A la chute de la fièvre succède un amendement des signes cliniques, la céphalée disparaît, puis le tuphos, l'asthénie demeure cependant importante. La constipation succède à la diarrhée, la splénomégalie rétrocède, l'abdomen devient souple, dépressible. Seule l'anorexie ne s'estompe que lentement, mais l'appétit revient et une alimentation précoce assure au malade un rétablissement rapide.

La mise en œuvre d'une thérapeutique antibiotique spécifique, puisque bactériostatique et bactériolytique par le chloramphénicol, n'en a pas, pour autant, supprimé les formes malignes. Le syndrome malin est encore d'actualité ; il n'a rien perdu de sa gravité, de son insidiosité, de son intensité, de son évolution parfois mortelle. Conquête relative faite pour stimuler, aiguillonner pour ce qu'il reste à acquérir. Et s'il est vrai que « l'homme peut plus qu'il ne sait », la connaissance de ce qu'il sait lui montre ce qu'il ignore, et c'est ainsi que la médication elle-même a pu, dans certains cas, être incriminée de déclencher un syndrome malin.

LA FIEVRE TYPHOIDE MALIGNE

La malignité n'est pas l'apanage exclusif de la fièvre typhoïde. Elle se rencontre dans bien d'autres infections, mais elle a dû dominer le tableau avec une particulière intensité pour avoir donné à la maladie son nom.

« C'est l'attitude affaissée, abattue, presque fataliste « du malade, allant quelquefois jusqu'à l'obnubilation, « avec l'abandon de toute mimique expressive, qui « caractérise le tuphos. »

(Antoine Raybaud - *"L'Etat Septicémique"*)

De tous temps, la malignité a frappé les hommes, mais les anciens, après lui avoir prêté un caractère maléfique, se contentent de résignation et de mystère.

A la négation de cette médecine, mêlée à la religion et au surnaturel, succèdent les observations d'Hippocrate et de Galien qui considèrent comme maligne toute fièvre se terminant par la mort.

Les Latins saisissent le caractère brutal, insidieux, pernicieux de la maladie. Huxham isolait cette « fièvre lente nerveuse » de l'ensemble cahotique des fièvres putrides et pestilentielles. Borsiéri appelait malignes : « Ces fièvres qui s'avancent insidieusement, obscurément, sous une apparence de bénignité et qui, subitement, sans aucune cause connue, abattent les forces, lèsent l'action des nerfs et entraînent à leur suite des symptômes insolites, fâcheux, bien différents par leurs caractères de ceux que présente la maladie simple et pure. »

Pour Trousseau, ce qui constitue la malignité, c'est « l'imminence insidieuse d'une dissolution prochaine ». Pour Dechambre, « le mot n'avait pas foncièrement un autre sens en pathologie qu'en morale. »

L'étude des lésions anatomiques permit l'interprétation des phénomènes constatés et l'on émit des hypothèses et des idées nouvelles. Jaccoud considère le terrain et Parrot est convaincu que « l'allure de la maladie tient au terrain sur lequel tombe la semence ». Puis, avec Pasteur naquit l'idée de la virulence des germes et de leurs toxines et on en vint, avec Carnot, à considérer « les réactions défensives de l'organisme ». C'est Hutinel qui décrit le syndrome malin. Après l'avoir observé dans la fièvre typhoïde, il le retrouve dans bien d'autres infections générales et s'il considère « l'action nocive des germes pathologiques et la résistance de l'organisme », il se propose d'étudier de près « les éléments de cette résistance » et de demander « à ces réactions humorales si souvent incriminées par les anciens et encore si mystérieuses », l'explication de tous les éléments du syndrome malin minutieusement décrits.

Dégagée des ténèbres empiriques, du merveilleux et de la superstition, la graine féconde était jetée et, à ces questions perspicaces et lumineuses que se posait Hutinel, l'œuvre de Reilly et de ses collaborateurs devait répondre et apporter, avec une expérimentation scientifique rigoureuse, la résonnance anatomo-clinique concordante.

Si la fièvre typhoïde normale est une septicémie et qu'elle « pue l'infection », la fièvre typhoïde maligne est une septicémie certes, mais surtout une toxémie.

Si, dans l'une, les signes digestifs dominent et donnent à la maladie sa caractéristique, dans l'autre, ce sont les signes neuro-végétatifs qui, par le tuphos, les

signes hémorragiques, cardiaques, frappent et donnent au tableau sa tonalité particulière.

Ses traductions cliniques.

Hutinel a brossé un tableau complet du syndrome malin typhique :

« Faciès altéré et anxieux, traits tirés, lèvres ulcérées « et fissurées, adynamie, troubles nerveux et circula- « toires, vomissements verdâtres, modifications tardives « et inattendues du pouls, de la température, de la res- « piration et des urines, érythèmes, tuméfaction du foie, « amaigrissement, atteinte profonde de la nutrition. »

Et Hutinel décrit cet état de stupeur si marqué dans la fièvre typhoïde :

« L'asthénie, l'hébétude, l'anéantissement des forces, « de l'intelligence, et même de la sensibilité, une indif- « férence absolue, une impotence musculaire poussée à « un tel degré qu'elle simule la paralysie, des tremble- « ments, des modifications des réflexes, une obnubila- « tion des sens, si marquée que certains malades sem- « blent ne rien voir, ne rien entendre, qu'ils ne deman- « dent rien, ne parlent même pas, ne traduisent leur « souffrance que par des gémissements et qu'ils laissent « échapper leurs urines et leurs matières...

« En même temps, on observe des vomissements « verts ou porracés, une diarrhée putride, une altéra- « tion profonde des traits, des troubles de la circulation « périphérique, des escharres...

« Dans quelques cas, un collapsus foudroyant et la « mort subite. »

S'inspirant de la note dominante encéphalitique, hémorragique ou foudroyante, les anciens auteurs décrivaient des formes ataxo-adynamiques, des formes hémorragiques, des formes cholériques. Toutes ces formes se mêlent et s'intriquent, tous les appareils sont lésés en même temps, mais une note domine la plupart du temps. C'est ainsi que la **forme ataxo-adynamique** est de beaucoup la plus fréquemment rencontrée. Le tuphos domine avec l'ataxie, l'adynamie, les convulsions. On a devant soi un malade inerte, prostré, anéanti, insensible au monde qui l'entoure. Son regard est fixe, son faciès est plombé, ses traits tirés, le nez pincé, les lèvres fuligineuses, parfois saignotantes ; la langue est sèche, fissurée, racornie, rôtie ; les lèvres, les extrémités sont cyanosées et froides.

Ce malade, inerte, est parfois agité de soubresauts musculaires avec mouvements carphologiques. Il délire, d'un délire tranquille ou agité, inconscient de lui-même, en proie à des hallucinations.

L'hyperthermie est notable et va jusqu'à 40°-41° d'emblée ; la tachycardie est manifeste avec un pouls 120-130-140 même, une hypotension artérielle profonde,

un assourdissement des bruits du cœur, du premier bruit surtout, une embryocardie, parfois une bradycardie non moins alarmante.

L'électrocardiogramme traduit cette souffrance par des troubles de la contraction auriculaire et de la conduction auriculo-ventriculaire, particulièrement étudiées par Antoine Raybaud et Giraud-Costa.

L'hépatomégagie douloureuse, des œdèmes, l'oligurie accompagnent l'insuffisance cardiaque. La cyanose, les troubles périphériques sont la conséquence de cette défaillance. V. Audibert pouvait dire que la fièvre typhoïde était une « septicémie à tropisme cardio-vasculaire ». Malgré l'antibiothérapie, les troubles cardiaques demeurent et Benhamou et Alhou, en 1950, en apportaient des preuves. Après l'atteinte cardiaque, les troubles digestifs gardent à la maladie son cachet qui lui est propre : les vomissements sont fréquents, verdâtres ou hémorragiques. Souvent, une hématémèse abondante est un signe d'alarme. La diarrhée est liquide, ocreuse ou hémorragique. Le météorisme intestinal est considérable, rendant la percussion de la rate et du foie, hypertrophiés, impossible. Les urines sont rares, riches en albumine, en hématies, parfois l'anurie avec hyperazotémie importante fait croire à une atteinte rénale. Tuphos, hyperthermie, ataxie, adynamie, souvent associés au délire, aux hallucinations, l'encéphalite diffuse, l'oligurie ou l'anurie, les troubles cardiaques et vasculaires, l'apparition d'érythèmes (Hutinel), tel est l'ensemble des signes apparemment disparates qui forment l'ataxo-adynamie des anciens auteurs. Et Mlle Ladet écrivait dans sa thèse, en 1937 :

« L'évolution d'une telle affection est fatale. La « déchéance de l'organisme s'aggrave de jour en jour, « des escharres profondes apparaissent, le pouls devient « incomptable et la mort survient le plus souvent au « décours du deuxième septenaire, progressivement, « dans le coma ou brusquement par une syncope.

« L'évolution est quelquefois plus rapide vers le 3e, « 4e jour de la phase d'état réalisant la forme foudroyante de Murchison-Trousseau. »

Sensiblement identique à la précédente, la **forme hémorragique** qui attire l'attention par les épistaxis fréquentes, répétées, les hématémèses, le melœna, les hémorragies intestinales, les hématuries, le purpura pétechial ou ecchymotique. C'est la « fièvre putride hémorragique » des anciens auteurs, mise en valeur par Griesinger, Leydet, Gerhart, P.-E. Weill, V. Audibert et Antoine Raybaud. L'apparition de ces symptômes peut être précoce ou tardive et, parfois, le malade meurt dans un anéantissement total ou encore de collapsus cardiaque.

Une forme cholérique a été décrite par Carles avec : diarrhée profuse, incoercible qui déshydrate le malade, hypothermie, algidité et l'exitus survient très vite.

L. Bernard et Paraf ont décrit un **syndrome cardio-péritonéal** avec atteinte profonde du myocarde et atteinte intestinale aiguë : « Les signes cardio-asthéni-« ques se succèdent ou se mêlent, présentent la même « gravité et se terminent ordinairement par la mort « sans que ce soit le fait ni d'une péritonite avérée, ni « d'un collapsus cardiaque vrai. »

Contracture abdominale, ventre de bois, perforation sthénique ou asthénique qu'annoncent seulement une augmentation soudaine de la tension artérielle et une chute thermique, telles sont encore des manifestations localisées du syndrome malin.

Enfin, au cours d'une fièvre typhoïde jusque-là normale ou simplement grave, on peut voir apparaître soudainement le **collapsus typhique.**

La température, jusque-là élevée, tombe brusquement au-dessous de 37°, la tension artérielle s'affaisse, le pouls est incomptable, la respiration est rapide, superficielle, le malade est d'une pâleur de cire, tandis que les extrémités se cyanosent. La syncope n'est pas rare chez l'adulte et, chez l'enfant, les consulvions sont fréquentes. La mort, sans être de règle, est bien souvent le terme final.

Le syndrome malin se retrouve encore dans la convalescence. Convalescence longue, interminable, d'un organisme profondément atteint, terrassé, sidéré : « La « pâleur et l'amaigrissement, écrit Hutinel, étaient « signalés chez tous nos malades... Ils restaient long-« temps dans leur lit, trop faibles pour se relever et « pour marcher. Leur peau était sèche, écailleuse, leurs « extrémités étaient froides, leurs membres décharnés, « leurs cheveux étaient secs, cassants et tombaient. Tris-« tes, absorbés, sans énergie, ils semblaient incapables « de réparer leurs pertes. »

Par contre, une convalescence, jusque-là normale, pouvant se terminer par une mort subite.

Telles sont, brièvement résumées, les principales manifestations du syndrome malin dans la fièvre typhoïde. Chacune d'entre elles a été l'objet d'une description minutieuse et détaillée par les auteurs de tous les temps et d'une interprétation pathogénique différente suivant la tendance d'une époque. Aucune vérité n'est immuable, ni absolue et chacune d'entre elles renferme sa part de vérité et, même contradictoire, une théorie a l'avantage d'ouvrir des voies nouvelles, des horizons nouveaux dans la mesure où elle suscite l'expérience.

Myocardite, défaillance cardiaque, insuffisance rénale, insuffisance surrénale aiguë, dérèglement dans les fonctions du bulbe, action du système neuro-végétatif pressentie par Hutinel, autant d'hypothèses ingénieuses et de matériaux précieux. Plus près de nous, de Lavergne pense que les ulcérations des plaques de Peyer sont dues à de violentes réactions allergiques. Le mérite des expériences de Reilly et de son école est d'avoir démontré toutes ces hypothèses vraies en elles-mêmes, mais insuffisantes, et d'avoir éclairé d'un jour nouveau le mécanisme physiopathologique de la dothiénentérie et du syndrome malin typhique.

Avec une expérimentation rigoureuse, ces auteurs ont successivement démontré et prouvé que :

a) La période d'incubation qui dure de 2 à 7 jours et qui est cliniquement muette, peut être réalisée chez l'animal en inoculant à celui-ci des bacilles d'Eberth directement dans un ganglion mésentérique.

b) Que l'état de septicémie avec hyperthermie et troubles généraux correspond à la libération du germe dans le torrent circulatoire, puisque les barrières du tissu réticulo-endothélial n'ont pu les retenir.

c) Que pour réaliser une septicémie, une dothiénentérie réelle, il faut que l'inoculation soit faite dans le territoire mésentérique. Si les bacilles sont injectés ailleurs, on obtient un abcès, sans plus.

Mais là, où l'œuvre de Reilly est originale, là où comme le voulait Cl. Bernard, « il force la nature à se dévoiler », c'est lorsqu'il a l'idée de mettre en présence la toxine typhique et le système nerveux neuro-végétatif. Et, successivement, Reilly allait expliquer les faits cliniques et leur malignité, les lésions anatomiques, leur physiopathologie, ce qui permit d'envisager un essai thérapeutique.

Les signes cliniques et le tuphos qui avaient frappé les anciens auteurs sont retrouvés dans les expériences suivantes :

Reilly injecte des bacilles typhiques virulents dans le ganglion mésentérique supérieur du chat. Au bout de 4 à 5 jours, les signes d'infection apparaissent et le « tuphos frappe d'emblée. « Il faut avoir vu ces sujets « complètement inertes, les yeux clos, indifférents à « toute excitation, blottis dans un coin de leur cage, « refusant toute nourriture, pour connaître la profon- « deur de l'intoxication typhique dont l'expression n'a « d'égale que celle des dothiénentéries ataxo-adyna- « miques. »

G. Tardieu introduit dans le troisième ventricule du chien 5 millièmes de milligramme de toxine typhique, quantité si minime qu'elle est inopérante par toute autre voie : il observe l'apparition d'hébétude, d'une somnolence extrêmement profonde, d'attitudes catatoniques

avec diarrhée liquide, abondante, mêlée parfois de glaires sanglantes, d'albuminurie, d'une rétention azotée notable. L'autopsie de l'animal montre avec une encéphalite généralisée à tout le cerveau, des plaques de Peyer érodées et tuméfiées au niveau de l'intestin.

Notons que ces expériences ont été réalisées par G. Tardieu avec l'antigène glucido-lipidique Vi auquel des bactériologistes comme Félix attribuent une particulière virulence. Il n'est pas du tout démontré que cet antigène soit plus virulent que d'autres. Dans deux souches, l'une virulente, l'autre pas, cet antigine Vi peut demeurer identique à lui-même (Boivin).

Par ces expériences de Reilly et de G. Tardieu, la preuve était faite que le poison typhique est responsable des manifestations intestinales, urinaires, des troubles de la conscience, des troubles méningés par diffusion de la toxine qui, après avoir atteint le splanchnique, diffuse dans les centres neuro-végétatifs supérieurs.

Stupeur, adynamie, immobilité, prostration, incontinence des sphincters, troubles digestifs, défaillance cardiaque, vont de pair avec les albuminuries passagères, intermittentes ; les hématuries, l'azotémie pouvant atteindre des chiffres élevés, l'oligurie et même l'anurie, le néphrotyphus des anciens auteurs peuvent être imputables à un dérèglement du système nerveux neuro-végétatif.

Dès lors, la conception de Reilly est claire et le syndrome malin typhique se réduit à sa plus simple expression. La toxine typhique, d'une part et son vecteur différemment orienté, le système nerveux neuro-végétatif.

Et Reilly va le démontrer :

Tout d'abord, c'est la toxine typhique qui est en cause et non le bacille lui-même.

L'inoculation de bacilles typhiques *tués* dans le ganglion iléo-cœcal du cobaye entraîne la mort de l'animal.

Bien plus, les mêmes lésions offrant une ressemblance frappante avec celles observées en clinique humaine peuvent être obtenues en déposant au contact du nerf splanchnique, non plus seulement un extrait de toxine typhique, mais de la toxine diphtérique. (Mademoiselle Ladet) la toxine cholérique, la toxine de Dick (Gastinel et Conte), la toxine coquelucheuse (Marquesy, M^lle^ Ladet, Pham Huu Chi). Les lésions cliniques anatomiques, anatomo-pathologiques sont toujours identiques à elles-mêmes. Enfin, des poisons quelconques, sels de plomb, de nickel, de cobalt, certains alcaloïdes comme la chélidoine injectés au contact du nerf splanchnique engendrent les mêmes altérations que l'endotoxine typhique. Ces lésions peuvent encore être provoquées par une simple faradisation du nerf ou par striction avec un fil de lin.

Considérées en soi, les lésions de la fièvre typhoïde maligne et même les lésions digestives, n'ont aucun caractère de spécificité. Elles sont la résultante d'une atteinte irritative du système nerveux sympathique dans sa topographie la plus vaste.

« Répandu comme un filet à travers tout l'organisme et dans l'intimité de tous les organes, glissant avec les ramifications les plus ténues des vaisseaux nourriciers, le système neuro-végétatif participe à tous les faits les plus cachés de la vie cellulaire... Réflexes intramuraux, locaux, régionaux, encéphaliques, généralisés, tel est le gradient possible de ses réactions. Elles se manifestent par des symptômes fonctionnels et physiques dont quelques-uns traduisent à l'évidence le dérèglement passager ou définitif de ce système. » (Antoine Raybaud - *"L'Etat Septicémique"*).

Ainsi s'expliquent les manifestations apparemment disparates du syndrome malin qui vont du tuphos aux lésions intestinales, au collapsus, aux perturbations les plus intimes de la vie, de l'unité cellulaire, à la fois nerveuses, centrales ou périphériques. On peut parler du « syndrome » de Reilly et le définir comme « l'ensemble des symptômes non spécifiques traduisant l'ébranlement neuro-végétatif (Antoine Raybaud).

Il se traduit, en clinique humaine, par le syndrome malin, identique dans la fièvre typhoïde à celui des autres maladies infectieuses et remarquablement étudié dans son unité clinique, anatomique et expérimentale par Marquezy et M^lle^ Ladet. Ces auteurs groupent les formes multiples du syndrome malin, ataxo-adynamiques, convulsives, hémorragiques, des maladies infectieuses, en rapprochent le syndrome pâleur-hyperthermie, les accidents mortels de l'eczéma du nourrisson et du choléra infantile, des brûlures graves et étendues et démontrent que, quelle que soit la cause invoquée, infection virulente, toxémie, chocs, traumatismes, les manifestations cliniques sont identiques. Il y a donc une unité clinique du syndrome malin relevant d'un même processus.

Quelle que soit l'agression, les lésions macroscopiques sont semblables, variables seulement dans leur intensité : infiltration hémorragique des muqueuses digestives, hyperhémie de tous les viscères avec suffusions hémorragiques, hypertrophie du tissu lymphoïde, des ganglions mésentériques tuméfiés, lilas ou noirs, volumineux, plaques de Peyer érodées qui ne peuvent être considérées comme spécifiques de la fièvre typhoïde.

Les lésions histologiques, vasculo-sanguines, réticulaires, se retrouvent dans tous les cas. Les tissus sont le siège de raptus hémorragiques, de véritables infarctus ; le tissu rénal présente une congestion de ses capillaires ; les cavités glomérulaires sont rompues, permettant aux

hématies d'envahir le glomérule. Des raptus hémorragiques se voient dans les anses de Henlé et des précipitations d'albumine obstruent la cavité glomérulaire. Tout le système réticulo-endothélial est hyperplasié, le réticulum de la rate est modifié (nécrose folliculaire d'Aubertin et Marquezy), les cellules de Kupffer sont gonflées.

L'étude anatomique du système nerveux montre, d'une façon constante, des lésions intenses : au niveau du cerveau, une vaso-dilatation généralisée avec stase, infiltration sanguine péri-vasculaire, de l'œdème. Dans le cortex et la région de l'infundibulum, les lésions sont toujours plus accusées. Les lésions cellulaires sont plus ou moins intenses, vacuolisation ou chromatolyse des cellules, secondaires à des troubles vasculaires. Les lésions sont identiques au niveau du système neuro-végétatif sympathique : splanchnique, thoracique, plexus solaire, pneumogastrique, œdème des gaines, des troncs, des cellules. L'expérimentation montre qu'il suffit d'une excitation électrique, mécanique ou chimique du système sympathique pour entraîner des troubles organiques graves, bien souvent irréversibles et entraîner la mort.

L'observation clinique, anatomo-pathologique et expérimentale montre que l'origine du syndrome malin est le système nerveux neuro-végétatif.

Toute agression et toute imprégnation toxique de ce système entraîne un ébranlement qui déclenchera des réactions fonctionnelles et lésionnelles (escharres, perforations) graves, voire irréversibles s'il n'est arrêté à temps.

« Il y avait là une série d'arguments expérimentaux
« dont l'importance ne pouvait échapper au physiolo-
« giste qui y voyait apparaître le mécanisme des acci-
« dents les plus graves observés chez le malade, ni au
« clinicien qui pouvait grouper, dans le même style de
« pensée, des phénomènes éminemment disparates, ni au
« thérapeute qui pouvait espérer trouver dans les sym-
« pathologiques la source de brillants résultats. »

(Antoine Raybaud - *"L'Etat Septicémique"*).

II

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES TIREES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

Et c'est ainsi qu'on est amené à paralyser ce système nerveux neuro-végétatif pour en freiner les réactions nocives dans un organisme déjà infecté. Lorsque ces lésions seront en voie de constitution, on essayera de les limiter en réduisant l'activité métabolique des tissus par la réfrigération ou la narcobiose.

Cette attitude est exactement fidèle à l'esprit hippocratique qui « enseigne d'aider les tendances favorables, « *de corriger les néfastes, d'orienter les anormales* ».

C'est ainsi que dans le syndrome malin typhique, la thérapeutique visera à soutenir l'organisme, à lutter contre le germe, à limiter l'ébranlement du système neuro-végétatif, à en corriger ses perturbations excessives ; le malade et sa maladie forment un tout qu'on ne saurait dissocier. Chaque malade est une entité en soi et il ne saurait ressembler, point par point, à tel autre atteint de la même affection. Son anxiété, son émotivité et leurs résonnances organiques ne sauraient se mesurer selon le mode pragmatiste.

Les moyens pour soutenir l'organisme seront ceux des maladies infectieuses en général : calme absolu, repos, glace, analeptiques cardiaques, hormones, vitamines, perfusions pour rehydrater le malade, petites transfusions lui apporteront des protéines et des gamma-globulines.

La lutte contre le germe obéira à certains impératifs.

La thérapeutique par le chloramphénicol devra être commencée tôt, au tout début de la phase septicémique, car c'est là que l'antibiotique pourra agir avec le maximum d'efficacité.

Administré plus tard lorsque la septicémie est devenue toxémie, l'antibiotique ne pourra agir sur l'endotoxine typhique, pas plus que sur des lésions déjà constituées. S'il faut administrer le médicament tôt, il faut aussi le continuer longtemps et Mollaret et Reilly conseillent de continuer pendant une quinzaine de jours, de manière continue. Apyrexie n'est pas un synonyme de guérison et si le chloramphénicol a une action rapide et efficace sur la fièvre, l'hémoculture, les manifestations septicémiques, il n'empêche pas l'éclosion en apyrexie de syndromes méningés, d'hémorragies, voire même de perforations intestinales.

Un autre impératif est la dose de chloramphénicol. Sans entrer dans des détails comme la susceptibilité individuelle ou l'intolérance médicamenteuse, la posologie est primordiale, et c'est sur l'expérience clinique et animale que cette thérapeutique a été mise au point.

Lorsqu'on s'est bien pénétré de la pathogénie de l'infection typhique si lumineusement exposée par Reilly et son école, il est aisé de prévoir les limites de l'antibiotique dans son efficacité. Mollaret et Reilly ont, une fois de plus, apporté la preuve que l'endotoxine typhique libérée dans l'organisme humain sous l'action bactériolytique de l'antibiotique, agit bien d'une façon identique à celle observée chez l'animal d'expérience. Reilly et A. Compagnon inoculent, dans le ganglion iléo-coecal du cobaye, une souche de Eberthela typhi prise chez un malade mort de collapsus cardio-vasculaire. *Per os*, les cobayes recevaient par voie digestive, à l'aide d'une sonde, de la chloromycétine (à la dose correspondant, chez l'homme adulte, à 3 grammes). Dans ces conditions expérimentales, tous les cobayes sont morts dans un délai de 18 à 24 heures, après avoir présenté une hyperthermie de 3 à 4 degrés. A l'autopsie, le ganglion iléo-cœcal, les ganglions mésentériques sus-jacents étaient très hémorragiques et il y avait surtout une nécrose hémorragique des parois gastriques. En bref, toutes les lésions constatées étaient, en tous points, comparables à celle que détermine, chez le cobaye, l'endotoxine typhique.

Parallèlement, chez les animaux témoins, ceux qui n'avaient reçu que les mêmes doses de médicament ne présentaient aucun trouble ; ceux qui avaient été inoculés sans être traités par la chloromycétine succombèrent 8 à 10 jours plus tard, au progrès de l'infection.

Et c'est ainsi qu'avant que la thérapeutique ne soit mise au point, ces doses dites « de charge » devant une infection grave, destinées à frapper vite et fort ont produit, par lyse brutale et massive des germes, une décharge importante d'endotoxine qui a provoqué un véritable syndrome de Reilly avec collapsus cardio-vasculaire, véritable choc dû à la faillite du neuro-végétatif intoxiqué par le poison typhique (Sédaillan, après Patel, Banker, Mudi). Localement, on a pu voir des syndromes pseudo-perforatifs du système sympathique abdominal (Janbon, Bertrand, Puech).

Par conséquent, la posologie de l'antibiotique doit être prudemment dosée dans les formes malignes, encore plus que dans les formes communes, car il est des inconnues avec lesquelles il faut compter : la qualité et la virulence du germe, la susceptibilité d'un organisme donné à l'égard du poison et le nombre de foyers infectieux sont de multiples facteurs qui entrent en jeu. Aussi Reilly et son école recommandent-ils des doses faibles ne dépassant pas 2 grammes par jour et administrées de

manière continue pendant une quinzaine de jours au moins.

Ainsi traitée par l'administration correcte et précoce d'antibiotique, les doses de charge étant unanimement abandonnées, la fièvre typhoïde évolue rarement vers la malignité. Mais, pour rares qu'ils soient, ces accidents de neuro-toxicose sont encore d'actualité sans, pour cela, qu'aucune erreur thérapeutique ait été commise. La persistance du syndrome malin typhique relève de raisons différentes et d'incidences diverses. Dans les phénomènes mouvants de la vie, aucune thérapeutique ne peut être définitive et l'imprévu surgit à chaque instant, replaçant le clinicien devant un problème qu'il doit résoudre.

On peut invoquer à ce sujet la virulence propre du germe liée à l'étendue de son pouvoir endotoxique. On sait que certains échantillons de *Salmonella* sont doués d'une toxine extrêmement active qui entraîne la mort, dans des délais très brefs, de l'animal d'expérience.

Une autre cause d'intoxication est représentée non plus par la qualité de l'endotoxine, mais par la quantité des germes détruits : c'est le cas de l'infection généralisée à de multiples foyers ganglionnaires. Le diagnostic est posé et le traitement institué sur une septicémie déjà très avancée ; l'ingestion de l'antibiotique entraîne une lyse microbienne massive et, la suivant de très près, une intoxication massive de tout l'organisme.

Enfin, intervient ce facteur « entité » qui fait de l'individu un être en soi, dont les réactions somato-psychiques sont loin d'être prévisibles : sensibilité propre du malade à l'infection constituée par le « terrain » des anciens auteurs, sa constitution physiologique propre.

L'âge du malade, avec ses deux pôles extrêmes de la vie, font que l'enfant et le vieillard ont un comportement bien différent.

L'état de gravidité, anergisant en lui-même, accroît considérablement la susceptibilité à l'égard de l'endotoxine typhique et le clinicien le plus averti, le plus prudent, ne peut se dire à l'abri du syndrome malin typhique dans son pronostic sévère et parfois redoutable. Très vite la perte de conscience, la prostration, l'hyperthermie, les hémorragies intestinales lui rappellent qu'il y a intoxication généralisée de tout le système nerveux autonome et des centres végétatifs. Après avoir décrit magistralement tous les visages du syndrome malin, Marquézy et Mlle Ladet appelaient de tous leurs vœux une thérapeutique susceptible de mettre en sommeil, de suspendre cette activité déréglée du système nerveux neuro-végétatif .

Dans les années qui suivirent, la découverte en France des dérivés de la phénothiazine et notamment du chlorhydrate de diméthyl-amino-propyl-N-chloro-phéno-

thiazine ou corps 4560 R.P., devait faire naître de grands espoirs et apporter à l'œuvre de Reilly une éclatante confirmation.

Nous savons que les premiers corps de cette série ont été découverts en 1944 et étudiés surtout pour leurs propriétés antihistaminiques et antianaphylactiques. Dès cette époque, on avait retenu leurs propriétés analgésiques et anesthésiques. Actuellement, ces propriétés sont utilisées pour la potentialisation des anesthésiques généraux.

De toute cette série de corps, deux d'entre eux surtout ont été employés dans la thérapeutique du syndrome malin typhique, et ceci pour diverses raisons :

Ce sont : le 4560 R.P., spécialisé sous le nom de Largactil et le 3277 R.P. Prométhazine, spécialisé sous le nom de « Phénergan ».

La Chlorpromazine ou 4560 R.P. ou Largactil a été synthétisée par P. Charpentier et décrite, dans ses fonctions essentielles, par S. Courvoisier et ses collaborateurs.

Ce produit a des effets ganglioplégiques par son action sur le système neuro-végétatif : il est sympathicolytique ; il inverse l'action hypertensive de l'adrénaline ; il s'oppose à l'effet de l'adrénalino-sécrétion et diminue celle de la nor-adrénaline.

Il a une action hypnotique et sédative, comme l'ont montré Hibel, Bonvalet, Del. Diminuant la conscience vigile, il amortit les effets de toute « incitation extéro ou nociceptive ». Même à doses très élevées, il n'y a aucune modification de l'électroencéphalogramme, prouvant le sommeil ou la narcose.

Par contre, l'association du Largactil à des médications à action hypnotique potentialise la durée et la profondeur de la narcose, sans présenter l'inconvénient d'une sommation toxique.

Nous savons que le Largactil provoque, d'une manière constante et à la température ambiante, un abaissement thermique. Ceci semble bien prouver qu'il y aurait une paralysie du mécanisme thermo-régulateur.

Sur l'appareil cardio-vasculaire, le Largactil provoque une baisse de la tension artérielle, légère certes et transitoire. Il diminue la perméabilité capillaire. Son action sur le tractus digestif est puissante : il est antiémétique, inhibe les vomissements d'origine centrale, a une action spasmolytique sur les contractions intestinales.

Il est anticonvulsivant et l'on comprend ses multiples applications en médecine et chirurgie infantiles.

Il est antimétabolique et Péruzzi et Forni ont mis en évidence que la diminution du métabolisme cérébral est facteur de la diminution en consommation d'oxygène.

Enfin, le Largactil est antichoc.

Nous savons qu'une controverse, qui est loin d'être terminée, s'est ouverte au sujet du caractère ganglioplégique du Largactil.

« Les « ganglioplégiques » sont des substances qui, introduites dans l'organisme, vont être capables d'effectuer une interruption d'influx au niveau des synapses ganglionnaires du système nerveux autonome et, par là, s'opposer à la production expérimentale ou physiologique des modifications végétatives que l'on peut normalement constater à la suite de l'excitation des fibres préganglionnaires de ce système ou à la suite de l'application directe ou indirecte de substances agissant sur les ganglions eux-mêmes pour en provoquer l'excitation. » (Jacques Mercier).

Cette action ganglioplégique du Largactil est contestée et les avis des auteurs sont si divergents que l'accord sur son mécanisme d'action est bien loin d'être réalisé.

Pour prendre un seul exemple, nous savons que le Largactil a une action hypothermisante. Pour certains auteurs, cette action est d'origine centrale par blocage de la thermogénèse. C'est l'opinion de Laborit, Chauchard. Gosset dénie au Largactil son pouvoir de bloquer les médiateurs chimiques et, pour Tardieu, c'est l'activité vaso-dilatatrice très puissante de la chloropromazine qui explique l'hypothermie. Pour Ph. Decourt, la diminution des métabolismes est due à une involution des glandes qui les favorisent. Pour cet auteur, il y a inhibition de l'activité cellulaire ; il y a *narcobiose* qui porte sur l'action diastasique des réactions de phosphorylation. Pour lui, aucune paralysie des articulations synaptiques, mais action de ce produit à propriétés « multifocales » sur la cellule vivante elle-même avec dépression de son activité cellulaire, inhibition de l'ensemble du système nerveux, freinage des cellules endocriniennes, vaso-dilatation par action directe sur les parois vasculaires, elles-mêmes en l'absence de toute action sympatolytique, tous ces facteurs conjugués réalisant l'hypothermie.

L'Ecole marseillaise avec MM. Morin, Donnet, Goignet et Salamon refusent au Largactil un rôle neuroplégique et semblent se rallier à l'opinion de Decourt.

Quel que soit son mécanisme d'action qu'il importe au physiologiste d'éclaircir et à l'expérience de prouver, quel que soit l'intérêt doctrinal réel de ces considérations, le clinicien ne peut s'abstenir. Une erreur de jugement, une hésitation peuvent laisser se dérouler jusqu'au terme funeste des lésions qu'il aurait pu prévenir. Et l'on comprend que la clinique se soit, d'emblée, appropriée une médication dont le mécanisme d'action et les propriétés sont loin d'être connues, mais dont les résultats sont évidents.

On sait que dès l'apparition des phénothiazines, Reilly demandait au 4560 R.P. d'inhiber ou de réduire les effets du poison typhique sur le système nerveux autonome. Son expérimentation rigoureuse devait permettre et dicter une conduite thérapeutique.

Des essais pratiqués sur un lot de 267 souris montrèrent qu'une seule injection de ce médicament permet de protéger 45 % des animaux contre l'inoculation d'une dose mortelle pour les témoins en 24 heures.

Chez le cobaye, l'injection préventive d'une dose élevée de chlorpromazine en perfusion sous-cutanée permit 70 % de succès.

Mais lorsque les accidents d'intoxication évoluent depuis deux heures déjà, pour une intoxication particulièrement sévère, la survie n'atteint pas 20 % des cas.

Par conséquent, si l'on peut demander à la chlorpromazine de supprimer les spasmes artériolaires, d'inhiber les influx pathogènes descendants dont G. et C. Tardieu ont démontré l'existence, autrement dit si on peut demander une action préventive, on ne peut corriger les troubles qui, de fonctionnels, sont devenus lésionnels, au tout début encore réversibles, pour faire place ensuite à des lésions anatomiques constituées et donc irréversibles.

En thérapeutique, il convient donc de prescrire la drogue à titre préventif, afin de supprimer les impulsions nociceptives dans tous les cas où la durée de la maladie, sa gravité, l'âge du sujet, l'état physiologique (gravidité) risque, chez le typhique, de provoquer des accidents dont on ne peut mesurer la portée. L'on se souvient, en effet, qu'une irritation nerveuse quelconque ne demeure pas circonscrite, localisée à un territoire donné, mais qu'elle diffuse, provoquant à distance et bien loin de l'épine irritative des lésions viscérales, endocriniennes, nerveuses qui, à leur tour, deviennent secondairement des foyers d'irritation. Ainsi une violente agression du splanchnique par un courant faradique ou par une dose d'endotoxine importante détermine une vaso-dilatation intense du cerveau avec œdème périvasculaire et péri-cellulaire, des hémorragies diffuses.

Très vite, la perte de conscience, la prostration, la survenue d'un météorisme abdominal très marqué, une hémorragie intestinale, l'hyperthermie sont les signes d'alarme qui dictent une mise en œuvre rapide de la médication. Capable de suspendre les spasmes vasculaires, les désordres vaso-moteurs, la thérapeutique s'avèrera inefficace lorsque le stade d'œdème interstitiel, puis d'hémorragie, aura abouti à la nécrose tissulaire. Et ce stade supposé atteint, faut-il, pour cela, renoncer à la thérapeutique ? Certainement pas, car l'examen clinique, à lui seul, ne permet pas de juger de l'irréversibilité d'une lésion et de préjuger de sa topographie ana-

tomique : une hémorragie intestinale peut être la résultante d'une rupture des capillaires et des veines béants qui saignent. Il n'y a pas forcément infiltration et délabrement de la tunique intestinale. Comment discriminer et faire la part de ce qui revient à l'œdème cérébral ou à des lésions profondes diencéphaliques plutôt qu'à des susceptibilités propres à chaque individu, à sa race, à son psychisme et qui influencent profondément l'état de prostration typhique ?

On ne doit pas priver le malade d'une médication qui, associée à une thérapeutique générale antibiotique et hormonale, pourra permettre d'obtenir les résultats remarquables qu'un raisonnement didactique n'a guère laissé espérer.

La Prométhazine — spécialisée sous le nom de Phénergan — est un corps dérivé de la phénothiazine ; c'est la (diméthylamino 2' propyl')-N-dibenzo-parathiazine.

La synergie Largactil-Phénergan est couramment utilisée et ce dernier est toujours administré aux mêmes doses que le Largactil.

La dose quotidienne est répartie en quatre prises ou injections.

Nous savons que ces actions médicamenteuses se potentialisent réciproquement et que la propriété du Phénergan, de diminuer la perméabilité capillaire, l'œdème, son action hypnotique, antalgique, neuro-végétative centrale, s'allient heureusement à celle du Largactil.

Nous avons coutume d'interrompre tous les trois jours la « déconnection », afin de faire une mise au point des signes physiques, cliniques et psychiques. Elle peut être reprise sans inconvénient aucun, si l'état du malade n'est pas jugé satisfaisant.

Les modes d'administration que nous avons employés utilisent, selon l'état de gravité du malade, soit la voie orale, soit la voie parentérale, par injections sous-cutanées ou intra-musculaires.

La dose moyenne est de 2 à 5 mg. par kilo de poids et par jour, de Largactil et de Phénergan, à doses égales pour l'un et pour l'autre.

Les résultats. — En général, cette déconnection simple suffit à apporter une nette amélioration et à rééquilibrer les fonctions vitales de l'organisme.

Aux troubles et désordres anarchiques liés aux perturbations du neuro-végétatif succède un retour à la normale des fonctions de la vie de relation.

Dès les premières 48 heures, le rôle modérateur de la thérapeutique se marque sur la courbe thermique qui s'abaisse au-dessous de 37° et se stabilise entre 35°5

et 37°. (Si cette chute ne se produit pas, si la température reste au-dessus de ce chiffre physiologique, c'est que la neuroplégie est insuffisante ou inefficace). La respiration rapide superficielle devient lente et profonde.

Le pouls, imprenable, dicrote ou filant, se ralentit et témoigne d'une circulation active.

La tension artérielle se maintient entre 8 et 10.

L'aspect extérieur du malade reflète une reprise harmonieuse des fonctions et une régularisation des centres végétatifs et centraux.

L'agitation fait place au calme, le tuphos, les troubles de la conscience à une sorte de coma vigil, la cyanose, le teint plombé à un teint clair, légèrement coloré.

La diarrhée s'arrête, la langue se rehydrate, l'appétit revient, annonçant une convalescence brève et la guérison.

Mais si l'image clinique demeure elle-même, si malgré la « déconnection » le syndrome végétatif tend à redevenir plus ou moins complet et s'ils font craindre l'imminence d'un dénouement fatal, le clinicien est en mesure d'adopter une deuxième « attitude » thérapeutique et d'adjoindre à la « déconnection » une action complémentaire par le froid.

Dans certains cas, on associe à cette conduite thérapeutique générale, la Cortisone.

Là encore, il semble que les résultats peuvent être bons, à condition que les lésions ne soient pas graves et irréversibles. Le but de cette méthode est toujours la lutte contre les phénomènes d'irritation nerveuse de Reilly.

L'hibernothérapie à différents degrés est indiquée à titre prophylactique ou curatif. Employée à titre prophylactique pour réduire un syndrome végétatif préexistant, les résultat sont, certes, meilleurs.

Bien que le pronostic du traitement entrepris en pleine souffrance végétative soit sombre, lorsque l'épuisement est total, le fait d'hiberner un malade, semble, dans l'état actuel de nos connaissances, lui donner une chance, un sursis de vie, en reculant jusqu'à l'extrême limite l'évolution finale, dans l'espoir que dans cette mise « en veilleuse » de l'organisme jaillisse encore la vie.

Pour bien des auteurs, la mise en jeu d'une réfrigération est une action complémentaire permettant au froid d'accroître encore cet hypométabolisme médicamenteux. Autrement dit, c'est une neuroplégie où la réduction des combustions organiques est renforcée par l'action du froid.

Pour Tardieu, le but de l'hibernothérapie n'est pas de renforcer la neuroplegie, mais d'abaisser le métabolisme, d'abaisser la consommation d'oxygène.

Pour Decourt, le froid engendre une hypothermie par réduction des métabolismes en vertu de la loi de Vant-Hoff. Pour Laborit, qui est le promoteur de la méthode, il y a blocage momentané du système nerveux qui règle les moyens de défense et de lutte contre l'agression. Le malade perd son homéostasie et se libère, dans une certaine mesure, du milieu extérieur. Il assure ainsi sa sécurité, tandis que l'effort épuisant et « dysharmonieux » (Laborit) fait par le système nerveux pour maintenir la constance du milieu intérieur risque d'entraîner la mort : l'intensité de l'excitation a dépassé les capacités de réaction du système nerveux ; il paraît logique de chercher à « aliéner » la liberté de l'individu pour sauver sa vie au prix d'une involution de l'organisme.

Il est bien évident que la réfrigération ralentira toutes les synthèses et les mécanismes qui, à l'échelle moléculaire dans leur complexité chimique, biologique, énergétique, constituent la vie et l'on conçoit aussi que c'est à l'échelle moléculaire que s'effectue ce mécanisme de compétition entre les métabolismes microbiens et cellulaires. Il est bien connu que la plupart des réactions chimiques voient leur vitesse augmentée par une augmentation de la température (Loi d'Arrhénius).

Aussi, il n'est pas interdit de penser que l'hibernothérapie influence également le microbe, bien qu'aucune preuve formelle n'en ait été apportée. Rappelons que Ph. Decourt a montré que l'adjonction de Largactil au milieu dans lequel vivent les paramécies ralentissait leurs mouvements et provoquait un véritable sommeil cellulaire. Il existe donc des phénomènes cellulaires d'ordre pharmacodynamique qui interviennent peut-être sur l'élément microbien. Enfin, l'adjonction du froid ne peut que ralentir cette activité microbienne. A côté du facteur microbe, il y a aussi le facteur terrain. Chaque malade fait son hibernation. La technique générale doit être adaptée à chaque cas particulier, à chaque sujet et à chaque moment de l'évolution. La posologie des drogues et celle du froid sont individuelles.

Ainsi, en modérant pendant quelques heures ou quelques jours les réactions de défense, en mettant en veilleuse les grandes fonctions végétatives et en diminuant les besoins de l'organisme, on espère franchir un « cap » difficile.

Sous hibernation, les signes généraux s'estompent, les manifestations neuro-végétatives s'apaisent et la chute thermique jusqu'à 36-35° est réglée par la volonté du médecin. A tel point que l'on croit à une guérison, réelle parfois, mais qu'à d'autres moments, un abandon de la thérapeutique montre que l'état n'est pas encore stabilisé, ce qui oblige alors à une reprise du traitement.

Cortisone. — L'adjonction de la Cortisone avec son incidence sur le syndrome d'adaptation de Selyé a été proposée et employée dans le syndrome malin typhique.

L'initiative en revient à J.-E. Smadel, H. Ley et F. Dierks qui, dès 1951, notèrent sous l'influence de l'association antibiotiques-cortisone, la rapidité de la chute thermique, la disparition du tuphos, l'état d'euphorie des malades, la régulation rapide de la tension artérielle, la disparition des symptômes encéphalitiques.

Une expérience plus étendue conduisit Woodward et Smadel à préconiser l'emploi de la Cortisone dans les formes graves, dans le syndrome malin typhique.

A Tunis. P. Durand et ses collaborateurs rapportèrent des résultats favorables à la méthode.

La dose est en moyenne de 10 à 75 mg. par jour chez l'enfant et de 200 mg. par jour chez l'adulte. On associe à la Cortisone l'injection de 5 mg. par jour de désoxycorticostérone (Syncortyl) chez l'enfant, de 10 mg. chez l'adulte et de 5 à 10 mg. de Testostérone.

Le but de cette thérapeutique est de venir en aide aux réactions organiques, en limitant le processus inflammatoire réactionnel, d'en freiner l'intensité. Elle paraît agir également comme anti-allergique, métabolique vàso-motrice et tensionnelle. En réalité, son mécanisme d'action et les indications sont encore mal expliqués.

Le pronostic vital étant mis en cause, l'avènement des thérapeutiques actuelles permet d'avoir une influence sur des lésions autrefois rapidement mortelles.

Il n'en demeure pas moins que, la maladie en soi, n'est pas une réalité. Ce qui est réel, c'est le conflit qui, sur le terrain de l'adaptation oppose un facteur d'agression (ici microbien et son entotoxine) et un organisme. C'est le combat qui intéresse le clinicien dans lequel une partie de l'organisme faiblit, un autre trahit au profit de l'agresseur et l'ensemble lutte jusqu'à épuisement de ses réserves.

C'est pourquoi, il importe de considérer le malade dans sa lutte et non la maladie en tant que concept. Le clinicien observe la réalité, c'est-à-dire la vie dans ses efforts d'adaptation aux conditions insolites et accidentelles qui lui sont faites. On ne prend conscience de la réalité morbide que grâce à une expérience prolongée et jamais satisfaite de ses acquisitions.

LES INDICATIONS DU TRAITEMENT D'APRES NOS OBSERVATIONS

Ce rappel très bref des remarquables travaux de Reilly sur le syndrome neuro-végétatif et les phénomènes irritatifs avec les possibilités thérapeutiques actuelles nous permet de pouvoir envisager quelques cas cliniques selon cette conception physio-pathologique.

S'il est vrai que cette physio-pathologie n'est pas toujours basée sur les résultats rigoureux qu'exige l'homme de laboratoire et que le « flair », l'intuition du clinicien en est le fondement, elle n'en conserve pas moins un grand intérêt pratique puisque, dans l'immédiat, elle résout un problème essentiellement vital.

C'est dans les services des maladies infectieuses et contagieuses de M. le Pr. Antoine Raybaud que les observations ici apportées ont été prises. Sur 105 dossiers de fièvre typhoïde consultés nous avons trouvé 16 syndromes malins typhiques soit 15 % des cas. Nous avons retrouvé l'image clinique du syndrome malin typhique, toujours la même, comportant isolés ou associés :

— *les états de tuphos* avec trouble de la conscience (torpeur, somnolence, agitation, délire avec ou sans hallucinations), fixité du regard, faciès altéré.

— *les troubles thermiques*, l'hyperthermie surtout.

— *les troubles digestifs :* lèvres fuligineuses, fissurées, langue sèche, rôtie, racornie ; vomissements verdâtres, altérations des muqueuses gastro-duodénales se traduisant par un vomito-négro, un moelena, une hémorragie de sang rouge.

— *des atteintes rénales* avec albumineries passagères, oliguries fréquentes mais aussi anurie complète et totale avec hyperazotémie considérable.

— *des troubles de sécrétions sudorales et des fonctions vaso-motrices* se traduisant par des hémorragies différemment réparties — des escharres.

— *les troubles respiratoires* aves dyspnée — respiration superficielle hâtive, pauses respiratoires.

— *les troubles circulatoires* graves avec cyanose, refroidissement des extrémités et collapsus.

Tous ces symptômes témoignent de la gravité des agressions du niveau le plus élevé de l'encéphale avec

atteinte à tous les étages du système nerveux des dispositifs régulateurs des grandes fonctions végétatives.

Suivant la prédominance de l'un de ces syndromes, nous avons classé nos observations suivant les formes : ataxo-adynamique, rénale, méningée, hémorragique, cardio-péritonéale ou vasculaire.

Il est bien évident que le traitement étiologique a été avant tout appliqué, qu'il a conservé toute sa primauté dans la posologie comme dans sa durée d'application.

Le traitement physio-pathologique a comporté l'administration de Largactil-Phénergan et, dans certains cas, de thérapeutiques adjuvantes à savoir la Cortisone, la réfrigération et la correction de la déshydratation, de l'hypovolémie par les perfusions de plasma, les transfusions de sang.

Les formes ataxo-adynamiques

OBS n° 1. — GAROFA... Louise, 30 ans.

La malade entre dans le service le 23 juillet 1954.

Le début remonte au 18-7-54 : avec céphalées intenses, frisson, hyperthermie à 40°, diarrhée ocre et fétide. Dans les jours qui suivent, s'ajoutent à ces signes une hypoacousie importante, des douleurs abdominales intenses, une asthénie et une prostration importantes.

Antécédents :
— la malade est enceinte de trois mois ;
— Ingestion d'une glace le jour même des incidents.

Le 23-7-54, à son entrée dans le service :

La malade est dans le tuphos. Son faciès est angoissé, inquiet. Une asthénie profonde, une baisse auditive, un délire attirent l'attention. La température est à 39°8, le pouls à 110.

L'examen montre des lèvres sèches, cyanosées. La langue est saburrale, dépapillée. L'abdomen est douloureux, taches lenticulaires sur les flancs. La rate est percutable sur quatre travers de doigt et palpable.

Les bruits du cœur sont très assourdis. Les extrémités froides, cyanosées.

La respiration est superficielle, hâtive, à l'auscultation, ronchus au niveau de l'espace interscapulo-vertébral gauche.

L'hémoculture est positive à l'Eberth.

Le 24-7-54 :

Le tuphos demeure. La cyanose et le refroidissement périphérique persistent. Le pouls est à 112. Les bruits du cœur assourdis, la dyspnée font penser à une hypodynamie du myocarde et on entreprend la déconnection : Largactil-Phénergan à 75 mg. par jour pendant trois jours.

Du 25 au 27-7-54, sous déconnection :

Somnolence, calme et absence de toute anxiété, chute thermique progressive (en 24 heures). Le pouls se régularise et est mieux frappé. Disparition de la cyanose (lit inguéal bien coloré, faciès rose), respiration profonde et bien rythmée, disparition des taches rosées lenticulaires.

Le 28-7-54 :

L'amélioration continue : la diurèse reprend, la rate rétrocède, mais T.A. à 5 - 8.

Le 3-8-54 :

La coproculture est positive à l'Eberth.

Le 4-8-54 :

A 24 h. : T.A. à 8, pouls à 120 ; bourdonnements d'oreille, vertiges, refroidissement des extrémités, soif intense et dyspnée.

Le 5-8-54 :

A 2 h. : hémorragie intestinale de sang rouge et noir.

Une formule et numération montre 2.850.000 GR.

Traitement : morphine, 1 cg. - perfusion de sang (isogroupe et Rh).

Le 9-8-54 :

La malade avorte sans hémorragie ultérieure.

La malade sort, le 31-8-1954, guérie.

Commentaire : Succès de la neuroplégie. Reprise ou plus longtemps poursuivie, elle eût peut-être évité l'hémorragie intestinale et l'avortement.

OBS. n° 2. — JOUV... Jeanne, 29 ans.

La malade entre dans le Service le 14-9-1954. Le début remonte au 13-9-54 — la malade assiste à un accident dramatique et accuse le soir même des céphalées, des douleurs abdominales, les nausées et une température à 40°.

Antécédents : La malade a mangé des moules une semaine avant les signes cliniques ci-dessus.

Le 14-9-54 :

A son entrée dans le service, état général bon, pouls à 120, température 38°8, T.A. 10,5 - 5. Rate percutable sur deux travers de doigt. Séro-diagnostic positif au 1/150 à l'Eberth.

A 15 heures : douleurs abdominales violentes.

Le 15-9-54 :

L'haleine est fétide, la rate est percutable sur 4 travers de doigt, contracture sous-costale droite.

A 10 h., malade angoissée, prostrée, asthénique, douleurs abdominales violentes, suivies de vomissements verdâtres, dyspnée.

La déconnection est entreprise : La-Ph. 100 mg/j.

Le 16-9-54 :

L'abdomen est météorisé et douloureux. Apparition d'une hépatomégalie ; rate percutable.

Le 17-9-54 :

Situation sans changement. La température reste à 38°5. Le pouls à 110. La dose de Largactil-Phénergan est portée à 150 mg.

Le 18-9-54 :
La température est descendue à 37°2, le pouls à 100. La T.A. à 11 - 6. La diurèse est bonne. La respiration profonde. Régression du météorisme abdominal.

Le 21-9-54 :
La malade a faim : début d'alimentation, purée liquide. L'amélioration se poursuit, la malade quitte le service le 1er décembre 1954 avec un examen clinique négatif et guérie.

Commentaire. — Succès certain des neuroplégiques.

OBS. N° 3. — Mme RODRIG..., 31 ans.

La malade entre dans le service le 1er-12-54.

Le début remonte au 13-11-54 avec frissons, céphalées intenses, fièvre à 40°, métrorragies importantes qui font hospitaliser la malade dans un service de chirurgie. La température plafonnant à 40°, on pratique une hémoculture qui est positive à l'Eberth. La malade reçoit 2 g. de tifomycine par jour, du 20 au 28 novembre 1954.

Antécédents. — Ingestion de moules.

Le 1-12-1954, à son entrée dans le service :
Malade prostrée, asthénique, ne répondant pas aux questions, tuphos important, hypoacousie marquée. Abdomen douloureux à la palpation, respiration ronflante aux deux bases pulmonaires, surtout à droite. Le pouls est à 100, la T.A. à 9 - 4,5.

Le 2-12-54 :
Le pouls est à 110, le tuphos persiste.

Le 3-12-54 :
Le tuphos persiste qui dicte une déconnection : Largactil-Phénergan, 100 mg.

Le 6 12 54 :
Le tuphos a entièrement disparu. La malade a faim et commence une alimentation liquide. L'amélioration se poursuit.
La malade sort en parfaite santé le 23-12-1954.

Commentaire. — Succès certain des neuroplégiques.

OBS. N° 6. — MORO... Joseph, 19 ans.

Le malade entre dans le service le 29-9-1954.

Le début remonte au 7-9-54 avec frissons, céphalées, sueurs, température à 40°.

Le 26-9-54 :
Absorption de sulfate de magnésie pour constipation et apparition de douleurs abdominales, céphalées, diarrhée ocre et fétide, température à 40°.
Bien que marin au long cours, le malade n'a aucun antécédent paludéen ou amibien.

Le 29-9-54, à son entrée dans le service :
Malade pâle, amaigri, asthénique. La température est à 40°3. Le pouls dicrote. Abdomen météorisé, douloureux, rendant la percusion de la rate difficile. Rate palpable. Crachats striés de sang.

Le 1-10-54 :

La diarrhée persiste. Apparition de taches rosées lenticulaires sur le flanc droit. La rate est percutable sur 4 travers de doigt et palpable.

Le 2-10-54 :

La température est à 39°8. La langue est sêche. On note un tuphos. Apparition de moelena. Rate augmentée de volume. Aux sommets et aux bases, présence de quelques râles bulleux. Devant l'aggravation manifeste, la déconnection est commencée. Largactil-Phénergan : 100 mg.

Le 3-9-54 :

La température est tombée à 37°. Le pouls est bien frappé, mais émission de selles diarrhéïques noirâtres.

Les doses de Largactil-Phénergan sont portée à 150 mg./jour.

Le 4-9-54 :

Selles diarrhéiques noires. La rate n'est plus percutable.

Le 5-9-54 :

Selles jaunes, ocres, mais bon état général. Le malade sort le 20 décembre 1954 en excellent état général.

Commentaire. — Succès des neuroplégiques. Action rapide sur la température et le pouls, le tuphos, beaucoup plus lente sur les phénomènes hémorragiques et diarrhéiques.

OBS. N° 8. — Mme FERR..., 27 ans.

Entre dans le service le 4-11-54.

Le début remonte au 22-11-54 avec céphalées violentes, raideur de la nuque, température à 40°, épistaxis et diarrhée, qui font hospitaliser la malade à la Conception.

Le 25-11-54 :

L'hémoculture est positive à l'Eberth. Traitement à la Tifomycine, 3 g. par jour. On note une ingestion d'huitres et de clovisses.

Le 4-3-55, à son entrée dans le service :

La malade est dans le tuphos. Elle ne répond pas aux questions. Elle est dyspnéique. Sa toux est sèche. La température est à 40°, le pouls à 130, la T.A., à 11 - 6. Les lèvres sont fuligineuses. La langue sèche, fissurée. L'abdomen météorisé avec disparition de la matité hépatique et splénique. Nombreuses taches rosées lenticulaires sur l'abdomen et la racine des cuisses.

A l'examen pulmonaire, on note une dyspnée et de gros râles diffus aux deux bases.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont faibles. Hypotonie marquée. Devant cet état ataxo-adynamique constitué, on prescrit Largactil-Phénergan à 150 mg.

Le 5-3-55 :

Amélioration nette du tuphos. Abdomen moins météorisé, rythme respiratoire à 34, mais rate percutable ; la température reste à 39°2 et le pouls à 110.

Les neuroplégiques sont continués et on ajoute à la thérapeutique la Cortisone à raison de 100 mg. par jour pendant 2 jours.

Le 7-3-55 :

Le faciès est clair. La malade est consciente et répond aux questions. La rate n'est plus percutable. Abdomen souple. Mais la température est remontée à 40°3 et le pouls est à 130, pulsations minute.

Le 8-3-55 :

La température est tombée à 37°2. Le pouls est à 110. La malade demande à manger. Arrêt de la déconnection.

Le 9-3-55 :

La température est à 37°7, le pouls à 105. Hépatomégalie.

Le 10-3-55 :

Devant la persistance de ces signes, la dissociation persistante du pouls et de la température, l'apparition du météorisme abdominal, *on reprend la déconnection :* Largactil-Phénergan, 100 mg. par jour pendant 3 jours.

Le 11-3-55, le pouls est à 140. La malade a faim.

Le 12-3-55 : Vessie de glace sur le cœur.

Le 14-3-55 : Apparition d'un délire tranquille érotique.

Le 18-3-55 :

Les bruits du cœur sont bien frappés, mais rapides. La rate est palpable.

Le 21-3-55 :

Le pouls persiste au-dessus de 110, bien que apyrétique.

Le 24-3-55 :

La malade quitte le service avec un examen clinique entièrement négatif.

Commentaire. — Syndrome malin dû sans doute à la dose massive de tifomycine (3 g.). Le décrochage thermique semble s'être fait ici grâce à la Cortisone. Mais le pouls est resté haut, annonçant la survenue des signes cliniques et viscéraux qui ont rétrocédé par la reprise des neuroplégiques.

OBS. N° 9. — DELAFA... Charles, 27 ans.

Le malade entre dans le service le 16-9-55.

Le début remonte au 1-9-55, avec céphalées, frissons, température à 40°, diarrhée, amaigrissement.

Le 16-9-55, à son entrée dans le service :

Le malade est prostré, anxieux, asthénique. On note un amaigrissement prononcé. L'abdomen tendu, météorisé, douloureux. La rate est percutable et palpable sur 10 cm. La température est à 38°5, le pouls à 100 dicrote. Les bruits du cœur sont assourdis.

Le 17-9-55 :

Aucun changement, selles diarrhéiques ocres. La déconnection est commencée : Largactil-Phénergan. 100 mg. de chaque par jour.

Le 19-9-55 :

La température et le pouls se normalisent. La diarrhée persiste. Apparition d'un souffle systolique de pointe et d'une raideur de la nuque.

Le 21-9-55 :

Le malade est nettement apyrétique. Le pouls est lent

et bien frappé. Les bruits du cœur normaux. Plus de diarrhée. Plus de raideur de la nuque. Etat général en nette amélioration. Le séro-diagnostic est positif pour la souche AO.

Le 22-9-55 : Alimentation liquide.

Le 24-9-55 :

Plus de splénomégalie. Examen clinique négatif. Le malade sort en parfaite santé le 14-10-55.

Commentaire. — Succès certain des neuroplégiques.

OBS N° 10. — ABDELK... Ouiza, 8 ans.

La malade entre dans le service le 14-6-56.

La malade est envoyée par son médecin pour douleurs abdominales, céphalées, diarrhée ocre, vomissements, température en plateau à 40°.

Le 14-6-56, à son entrée dans le service

Malade asthénique, prostrée ; les lèvres sont sèches, la langue saburrale, l'abdomen météorisé, la rate palpable à bout de doigts. La température est à 40°. Le pouls à 125 dicrote. Légère raideur de la nuque. Hémoculture positive à l'Eberth.

Le 16-6-56 :

Situation sans changement, mais de la prostation, tuphos.

Le 17-6-56 :

Le tuphos est plus prononcé, le météorisme abdominal important ; la température, qui est à 39°6 le matin, montera à 40°6 le soir.

On décide la déconnection : Largactil-Phénergan : 75 mg.

Le 18-6-56 :

Abdomen tendu, douloureux, mais qui se laisse déprimer. Le pouls est difficilement prenable. Les lèvres sont sèches, fuligineuses, la toux est très pénible.

On ajoute aux neuroplégiques la Cortisone à 100 mg. et on place deux vessies de glace, une sur le cœur et une sur l'abdomen.

Le 19-6-56 :

Suppression de la vessie de glace placée sur le cœur.

Le 20-6-56 :

Amélioration très nette, malade consciente qui répond à son nom. Notons qu'elle se met en décubitus latéral. Les lèvres sont encore fuligieuses, la langue est saburrale, plus de splénomégalie, bruits du cœur bien frappés.

On cesse la déconnection et on poursuit la Cortisone jusqu'au 21-6-56.

Le 22-6-56 :

Devant une réascension de la température à 38°5, on continue la Cortisone à 50 mg. par jour.

Le 23-6-56 :

L'enfant est apyrétique et son état général est bon. La petite malade sort le 3-7-56, bien rétablie.

Commentaire. — Ici, l'action de l'hibernation associée à la Cortisone est manifeste. Il a nettement fallu l'action

simultanée de ces thérapeutiques, puis de la Cortisone seule pour obtenir une apyrexie durable, un pouls normal et un retour à la vie végétative équilibrée.

OBS. N° 12. — ROID... Bernard, 5 ans.

Le malade entre dans le service le 18-7-56.

L'enfant est envoyé par son médecin pour rechute typhique.

Le début remonte au début du mois de juillet par une pyrexie aiguë de six jours traitée par Tiiomycine (1 g. par jour). Après 15 jours d'apyrexie, nouvel épisode fébrile à 40°8 avec vomissements, météorisme abdominal, moelena, rate percutable. Traité par Tétramycine puis Pénicilline-Dihydromycine, la température reste à 40°5.

Il est à noter que l'enfant a mangé des coquillages.

Le 18-7-56 :

A son entrée dans le service, la température est à 40°1, le pouls à 120 dicrote. L'enfant délire. Devant la gravité des signes qui témoignent d'un état typhique, on commence la déconnection Largactil-Phénergan à 75 mg. par jour et on adjoint la Cortisone à la dose de 100 mg. par jour.

Le 19-7-56 :

En douze heures, la température est tombée de 40°1 à 37°5, puis à 37°2. Le pouls est à 90. L'enfant délire par intermittence. Sueurs abondantes, abdomen météorisé ; la rate est percutable.

Le 20-7-56 :

La température remonte à 39 et le pouls à 120. Bien que déconnecté, l'enfant gémit et crie. Sa respiration est soufflante. Les urines sont rares et foncées. La rate est percutable et palpable. L'hémoculture est positive à l'Eberth.

Le 21-7-56 :

La température se maintient entre 38° et 39°. Le tuphos est total et seules de violentes excitations parviennent à l'en tirer. Les lèvres sont fuligineuses, la langue rôtie. L'agitation est importante mais nous insisterons sur le fait que l'enfant se couche sur le côté. Le pouls est extrêmement rapide, irrégulier.

On continue les neuroplégiques, la Cortisone et on met deux vessies de glace : une sur le cœur et une sur l'abdomen.

Le 22-7-56 :

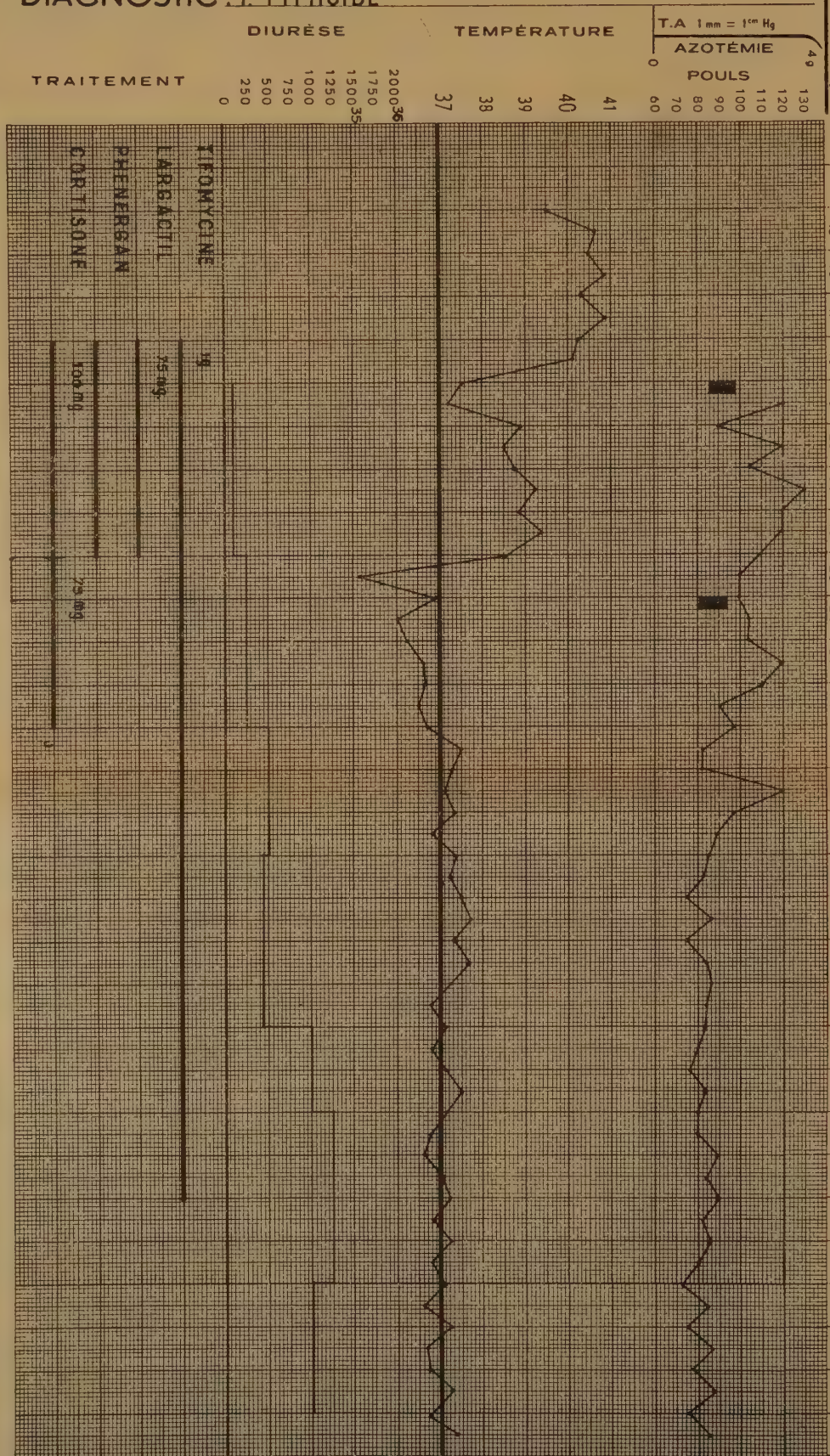
A 4 heures, le pouls est plus régulier, moins rapide. Les bruits du cœur bien frappés. La rate est toujours percutable et palpable. Traitement identique : neuroplégiques, cortisone, 2 vessies de glace : une sur le cœur, une sur l'abdomen.

Le 23-7-56 :

La température passe en douze heures de 38°5 à 35°2. Le pouls reste à 100. T.A. à 7. Les bruits du cœur sont bien frappés, leur rythme est rapide, la respiration normale. Le soir, la température est à 37°. Les neuroplégiques sont arrêtés, ainsi que la réfrigération. La Cortisone est portée à 75 mg.

NOM ROID. BERNARD 5 ANS n° d'entrée

DIAGNOSTIC : F TYPHOÏDE



Le 24-7-56 :
Amélioration nette. La température est à 36°.

Le 25-6-56 :
Amélioration progressive, disparition totale du tuphos. L'enfant pose des questions sensées. Il est calme mais le pouls est encore rapide (à 100).

Le 26-6-56 :
Arrêt de la Cortisone. Le pouls se stabilise. L'amélioration se poursuit et l'enfant sort le 14-8-56 en bonne santé.

Commentaire. — Les neuroplégiques et la Cortisone ont assuré le décrochage thermique, qui ne s'est pas maintenu et qui n'a eu aucune action sur le pouls, les troubles psychiques, le tuphos. L'hibernation légère (deux vessies de glace) associée à la Cortisone a eu raison de la température, du pouls, du tuphos, des troubles psychiques.

OBS. N° 13. — RUFFO... Umberto, 32 ans.

Le malade entre dans le service le 22-9-56.

Le début remonte au 15-9-56 avec des céphalées violentes, une asthénie, une courbature généralisée, insomnie la nuit, hébétude et obnulation dans la journée, température à 39°, hémorragie intestinale de sang rouge.
Le malade a mangé des moules

Le 22-9-56 :
A son entrée dans le service, le malade est dans le tuphos. Il est prostré, asthénique. La température est à 39°8. Les lèvres sont sèches, fuligineuses, la langue racornie, l'abdomen météorisé avec des taches rosées lenticulaires. La rate est percutable sur trois travers de doigt. A l'examen pulmonaire, nombreux rales diffus dans les deux plages. La déconnection est commencée : Largactil-Phénergan ââ 150 mg. et Cortisone 200 mg.

Le 23-9-56 :
En douze heures, la température passe de 39°6 à 36°2 et le pouls à 90. Le malade est calme ,le tuphos a disparu. Mais diarrhée liquide et nouvelle hémorragie de sang rouge.

Le 25-9-56 :
Apyrexie, pouls entre 80 et 90, bien froppé. Respiration calme et profonde. La langue se repapille, s'humidifie, faciès clair, plus de diarrhée.

Le 26-9-56 :
L'état général est bon. La rate n'est plus percutable, ni palpable. Malade conscient, éveillé.

Le 27-9-56 :
Le malade fait une angine banale, vérifiée bactériologiquement.
Sortie le 6-10-56, en excellente santé.

Commentaire. — Succès des neuroplégiques et de la Cortisone qui ont transformé le tableau en trois jours. Le décrochage thermique est net.

OBS. N° 14. — TREM... Larbi, 21 ans.

Entre dans le service le 22-7-56. Malade, envoyé par son médecin avec le diagnostic de fièvre typhoïde.

A son entrée dans le service, le 22-7-56, le malade est dans le tuphos. Délire calme avec hallucinations. Les lèvres sont fuligineuses, la langue sèche. La température est à 40°. Bradycardie. La rate est percutable et palpable. Diarrhée ocre.

La déconnection est commencée : Largactil-Phénergan ââ 100 mg. pendant deux jours.

Le 23-7-56 :

Délire psycho-moteur, situation sans changement.

Le 24-7-56 :

Arrêt de la déconnection. La température est à 37°. Le pouls lent ; le malade est calme. Disparition du tuphos. La langue s'humidifie et se nettoie.

Le 25-7-56 :

Plus de splénomégalie. Bon état général. Le malade sort en bonne santé.

Commentaire. — Succès très net des neuroplégiques.

Forme cardio-pulmonaire

OBS. N° 15. — TSILA... Marie, 12 ans.

La malade entre dans le service le 1er-5-1956.

Le début remonte au 27-4-56 par des céphalées, frissons, température à 40°2 et pouls à 120. T.A. 12 - 6. Sa respiration est bruyante avec apnée expiratoire. Les lèvres sont fuligieuses, parsemées de plaies hémorragiques. La langue est sèche. L'abdomen est douloureux. Il y a une défense à droite.

L'hémoculture est positive. L'azotémie est à 0,50.

La déconnection est aussitôt commencée : Largactil-Phénergan à la dose ââ de 100 mg. par jour.

Le 2-5-56 :

Vomissements dans la nuit. Malade agitée, dans le tuphos. La respiration est bruyante avec apnée expiratoire.

La température est à 40°, le pouls, à 130. T.A. 9,4 - 5. Les bruits du cœur sont sourds, les lèvres fuligineuses, la bouche encombrée de fuliginosités, la langue racornie, l'herpès labial persiste.

L'abdomen est douloureux, la rate palpable.

Les neuroplégiques sont continués aux mêmes doses par voie parentérale jusqu'au 5-5-56.

Le 3-5-56 :

Situation sans changement, température à 39°, pouls à 140. T.A. 8,5 - 6. La respiration est normale.

Le 5-5-56 :

En 24 heures, la température passe de 39°3 à 36°. Le pouls qui battait à plus de 130 est à 80. Nette amélioration de l'état général. Présence psychique appréciable. L'enfant a tendance à se placer en décubitus latéral.

Mais les mouvements carphologiques persistent. Arrêt de la déconnection.

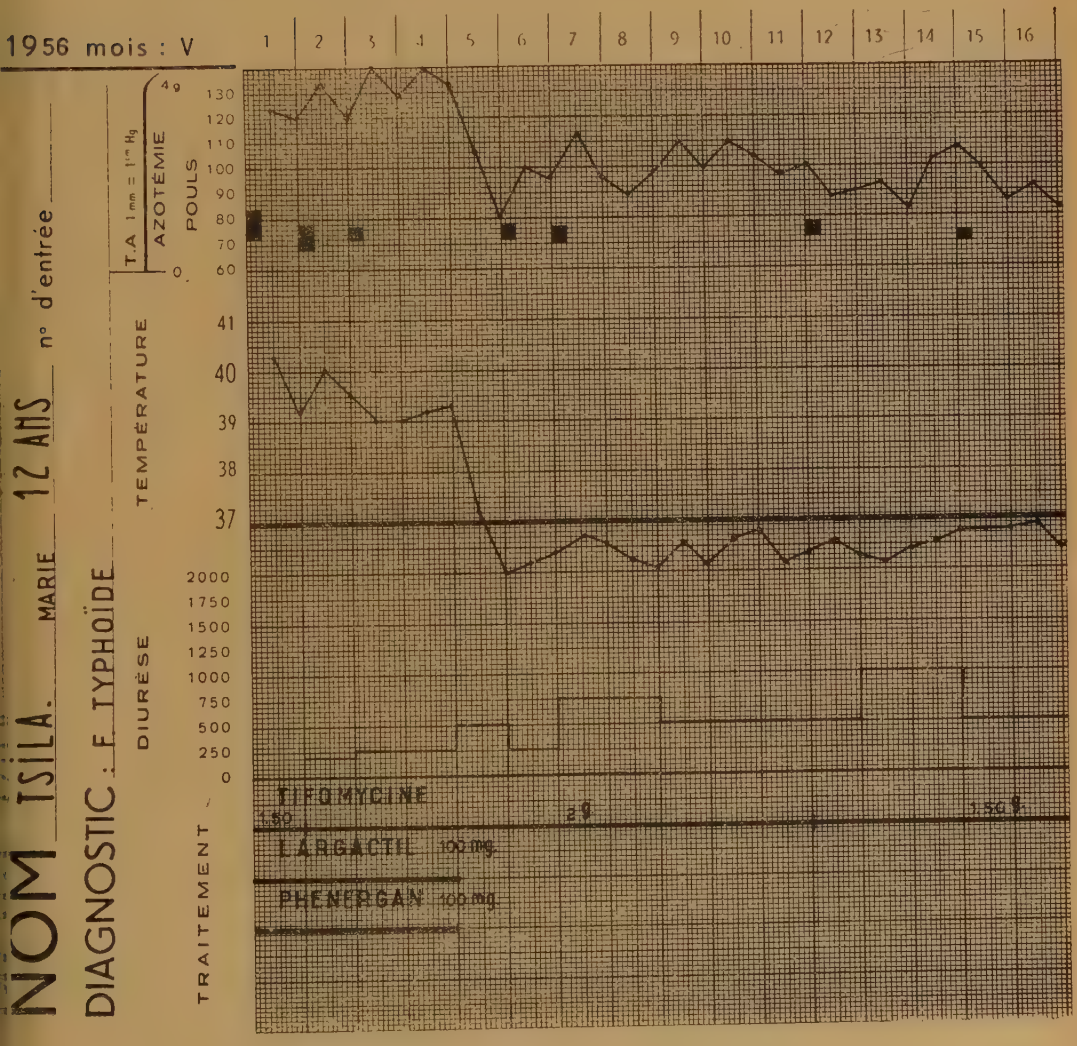
Le 6-5-56 :

Apyrexie nette au-dessous de 37°. Bruits du cœur bien frappés. Disparition des mouvements carphologiques. Mais l'enfant délire par intermittence.

Le 7-5-56 :

Amélioration très nette. La malade est calme, consciente. Son visage est clair, mais le pouls est encore à 105.

Régression de la splénomégalie.



L'état général s'améliore et l'enfant sort guérie le 11-5-56.

Commentaire. — Succès des neuroplégiques après quatre jours de traitement sur la courbe thermique, l'action semble certaine par ailleurs bien que plus lente sur le tuphos, le délire, la splénomégalie. Notons que la respiration se régularise après deux jours de déconnection.

Les formes cardio-péritonéales

OBS. N° 5. — PISS... Christine, 21 ans.

La malade entre dans le service le 8-11-54.

Le début remonte à fin octobre avec une température à 40°5. Vomissements, des céphalées, diarrhée et un ventre de bois qui conduisent la malade en chirurgie où une appendisectomie est pratiquée. L'appendice se révèle légèrement congestif, mais la température plafonne à 40°5. Une hémo-culture pratiquée est positive à l'Eberth. On note 0,50 d'albumine et une azotémie à 0,45.

La malade avait été vaccinée (DT - TAB).

Le 8-11-54 :

A son entrée dans le service, tuphos important, photophobie, asthénie et prostration, amaigrissement marqué. La température est à 40°, le pouls à 130 et dicrote, la tension artérielle à 8 - 5. Les bruits du cœur sont sourds.

La rate est percutable et palpable.

L'examen du système nerveux montre une hyperesthésie au niveau des membres inférieurs. Les réflexes rotuliens sont absents, les achilléens sont très légers, les cutanés abdominaux absents.

La déconnection est commencée le 9-10-56 à la dose de Largactil-Phénergan ââ 125 mg. par jour pendant 3 jours.

Le 10-11-54 :

La température est en chute progressive et atteint 37°4. Le pouls est à 105 et dicrote. Il y a croisement du pouls et de la température. T.A. à 7,5 - 3. Malade pâle, tuphos marqué. La diarrhée est apparue. Mais les réflexes sont présents, égaux.

Le 13-11-54 :

Amélioration nette, plus de tuphos, la malade a faim.

Le 15-11-54 :

Plus de splénomégalie. Début d'alimentation liquide et protéolysats. L'amélioration se poursuit. La malade se lève sans fatigue et sort, le 26-11-54, en parfaite santé.

Commentaire. — Action nette des neuroplégiques, sur la température, le pouls, la tension artérielle, la réapparition des réflexes, le tuphos et la convalescence.

OBS. N° 7. — PAPACONST... Simone, 15 ans 1/2.

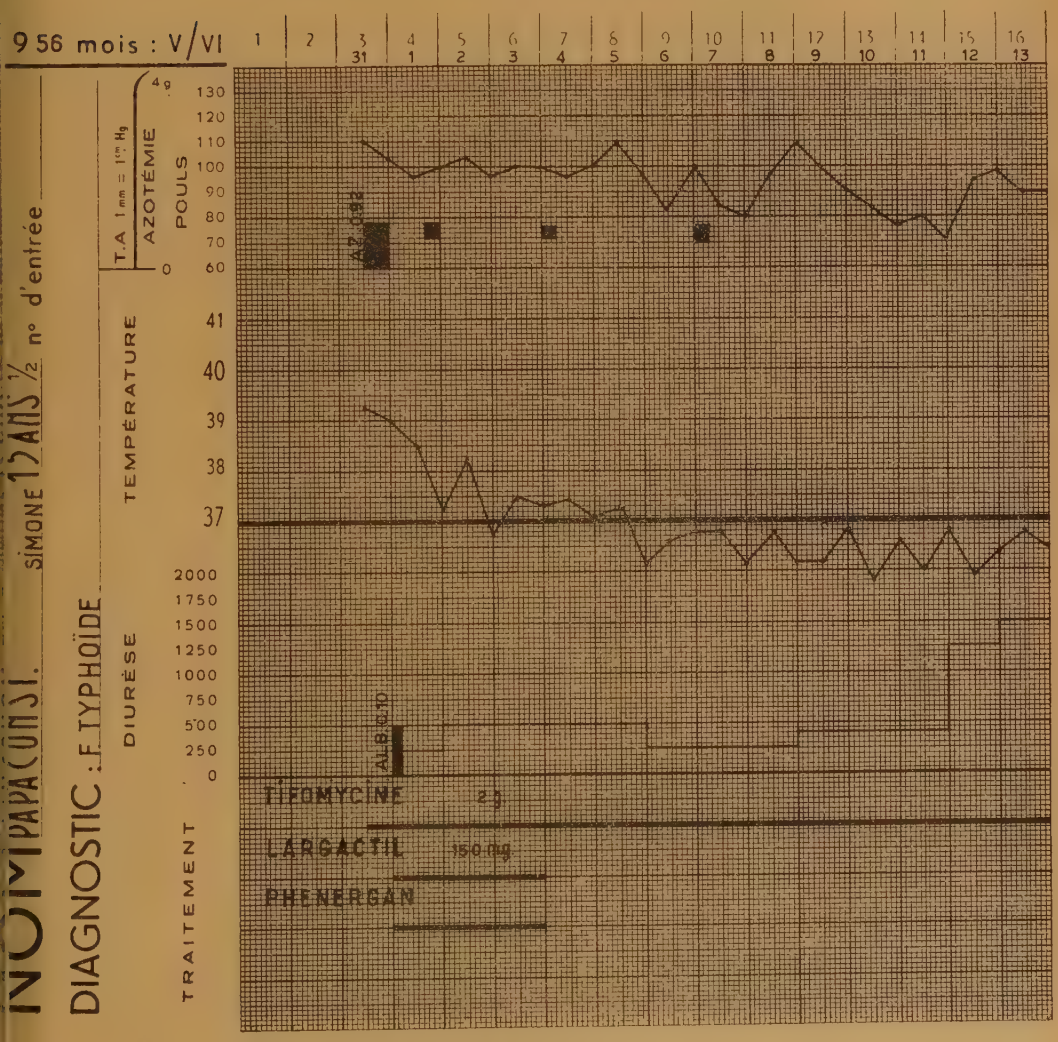
La malade entre dans le service le 31-5-56.

Le début remonte au 24-5-56 avec céphalées, vomissements, épistaxis, fièvre à 40°4, contracture abdominale

généralisée qui conduisent la malade dans un service de Chirurgie où une appendicectomie est pratiquée. L'appendice est sub-normal. La fièvre plafonnant à 40°, une hémoculture est pratiquée qui se révèle positive à l'Eberth.

Le 31-5-56 :

A son entrée dans le service, malade abattue, prostrée, répondant difficilement aux questions. Son faciès est gris, les yeux cernés, les lèvres fuligineuses, la langue sèche. La température est à 39°2, le pouls à 110 dicrote et faible. La T.A. à 9-6, les bruits du cœur sourds, la rate est



palpable, les réflexes rotuliens et achilléens sont faibles. Il y a une albuminurie à 0,10 et une azotémie à 0,92.

La déconnection est commencée : Largactil-Phénergan, 150 mg. par jour pendant trois jours.

Le 1-6-56 :

Nette amélioration : la température est en baisse. Le pouls est mieux frappé et se régularise. Le faciès se recolore.

Le 2-6-56 :

La température est à 37°2. Elle remonte à 38°2 le soir. L'aspect général est bon et la malade est éveillée.

Le 5-6-56 :

L'examen est entièrement négatif. T.A. à 8,5 - 6, début d'alimentation liquide. La malade sort en parfaite santé le 14-6-56.

Commentaire. — Succès net des neuroplégiques. L'amélioration s'est manifestée dès la douzième heure sur la température et le rythme cardiaque.

Les formes méningo-encéphaliques

OBS. 11. — OLI... Jean-Paul, 16 ans.

Le malade entre dans le service le 12-1-55.

Le début remonte au 8-1-55, dès le réveil, avec céphalées violentes, nausées, vomissements, prostration, température à 40°. Le malade est traité aussitôt par Tifomycine, 1,50 g.

Les 9 et 10-1-55 :

Aggravation progressive et apparition de délire qui font décider l'hospitalisation.

On note une ingestion d'huitres le 1er-1-55.

Antécédents personnels : Vaccination : DT - TAB.

Depuis son enfance, tics de la face avec instabilité motrice des globes oculaires, mais psychisme et intelligence normaux.

Ethylisme paternel important.

Le 12-1-55 :

A son entrée dans le service, la température est à 40°7. Le pouls à 120. Le malade délire, obnubilé, prostré, il est indifférent à l'examen. Les lèvres et la cavité buccale sont fuligineuses. Le faciès est grisâtre, les yeux cernés d'un liseré bleuté. Adénopathies sous-maxillaires douloureuses. La toux est sèche, fréquente.

L'examen du système nerveux montre une raideur de la nuque, une absence des réflexes rotuliens, une hypertonie généralisée.

L'abdomen est météorisé, douloureux et la rate est difficile à percuter. Les bruits du cœur sont sourds.

Dans les deux plages pulmonaires, râles bronchiques diffus. La déconnection est aussitôt commencée : Largactil-Phénergan à raison de ââ 50 mg.

Le 13-1-55 :

A 1 h. du matin, epistaxis, diarrhée liquide, brunâtre. Faciès plombé, aggravation du délire.

On place deux vessies de glace, une sur l'abdomen, une sur la tête.

A 9 h. : malade plus calme. La température est à 40°3. Le pouls à 100 dicrote ; la T.A. à 8.

Plus de diarrhée, mais apparition d'une incontinence d'urine. L'hémoculture est positive à l'Eberth.

A 12 h. : délire avec hallucinations visituelles, agitation, incontinence sphinctérienne. Bruits du cœur sourds. La température est à 40°, le pouls à 100, la T.A. à 10-6. Le rythme respiratoire à 40°.

La déconnection se poursuit à la dose de 100 mg. par jour.

A 15 h. : légère amélioration, calme et somnolence.

A 18 h. : l'agitation reprend ; les extrémités sont froides, cyanosées. La température est à 40°2, le pouls à 120, la T.A. à 11,5-8. Le rythme respiratoire est à 32.

Une petite transfusion de sang lui est faite (70 cc.).

A 21 h. : Malade agité, délirant, secoué de soubresauts musculaires, avec une hypertonie généralisée et accentuée. Faciès plombé, nez plombé, pouls filant, irrégulier à 115, température à 39°7. T.A. à 16,5. Respiration rapide, irrégulière, superficielle. Météorisme intestinal important, selles diarrhéïques liquides. L'incontinence des sphincters continue.

Devant ces signes avant-coureurs d'une hémorragie, on ajoute au Largactil-Phénergan du Dolosal.

A 22 h. : malade calme, immobile, les bras croisés. T.A. à 10-7, pouls à 98, bien frappé.

A 24 h. : l'amélioration semble se poursuivre.

Le 14-1-55 :

A 8 h. : faciès amélioré, fuliginosités buccales moins importantes, météorisme abdominal en nette regression.

La température baisse progressivement, mais persistance des troubles sphinctériens, de la diarrhée, de l'hypertonie extra-pyramidale (roue dentée).

Les neuroplégiques sont continués. On met en œuvre une transfusion de 100 cc., puis une perfusion de sérum physiologique 250 cc. et de sérum glucosé 250 cc. sous-cutané.

Le 15-1-55 :

A 9 h. : calme, délire tranquille, entrecoupé d'instants de lucidité où le malade répond aux questions avec bon sens. Régression du météorisme abdominal, faciès moins gris, mais persistance de la raideur de la nuque, de l'incontinence d'urines. La température est à 37°2, le pouls à 100 bien frappé, la T.A. à 9,5.

A 12 h. : aggravation soudaine : le malade a des mouvements carphologiques, il est agressif, hostile à l'examen.

Le pouls est petit, filant.

A 18 h. : malade très agité. Les bruits du cœur sont sourds. La température est à 37°5, le pouls à 110, la T.A. à 11--8.

A 22 h. : délire psycho-moteur.

Pour amorcer l'arrêt de la déconnection, on baisse les doses de Largactil-Phénergan ââ à 25 mg.

Le 16-1-55 :

Agitation moindre. Le malade est conscient. Le faciès est clair. L'apyrexie est obtenue. Le pouls est à 100, bien frappé. T.A., 8-6, mais les signes neurologiques sont inchangés.

Le 17-1-55 :

Impression d'ensemble meilleure, mais amaigrissement, signes neurologiques toujours présents. Hépatomégalie, splénomégalie justifient une reprise de la déconnection à 100 mg. par jour pendant trois jours.

Le 19-1-55 :

Bonne reprise de l'état général.

Le 20-1-55 :

Les rotuliens sont faibles, mais présents. Les autres signes neurologiques sont inchangés.

Le 21-1-55 :

Etat général satisfaisant. Le malade a faim. On note un nystagmus et une instabilité choréiforme du regard.

Le 24-1-55 :

L'hypertonie, la raideur de la nuque, l'incontinence sphinctérienne disparaissent. Le ventre est souple.

Le 29-1-55 :

La coproculture est positive à l'Eberth.

Le malade quitte le service le 23-2-55 avec un excellent état général et une coproculture négative.

Commentaire. — Succès des neuroplégiques.

Syndrome malin

avec méningo-encéphalite-hémorragie-anurie

OBS. N° 4. — PROSPER... Sylvain, 33 ans.

Le malade entre dans le service le 3-9-54.

Le début remonte à Juillet 1954 avec céphalées, asthénie, lombalgie et anthralgie. Température à 40°. Sueurs profuses. Traité successivement par pénicilline et tifomycine, qui ont pour résultat de faire osciller la température entre 37°7 et 38°5. Puis, en août surviennent des selles diarrhéiques liquides, nauséabondes, noires, suivies de constipation. La température passe de 38° le matin à 39°7 le soir et des vomissements verdâtres suivent les nausées.

Dans les antécédents du malade, on note une colite depuis 1948 et une gastrectomie pour ulcus.

Le 3-9-54 :

A son entrée dans le service, malade prostré, abattu, présentant un amaigrissement important. La température est à 40°, le pouls à 110, la T.A. à 11,5 - 5.

La rate est percutable sur 10 cm. La percusion des apophyses épineuses est douloureuse dans la région comprise entre L2 et SI.

L'examen du système nerveux montre un Kernig.

Les urines sont hautes en couleur et contiennent des sels biliaires. L'examen cytologique montre des hématies, des traces de pus, des cellules épithéliales.

L'hémoculture est positive à l'Eberth.

L'azotémie est à 0,65. La V.S. : 1re heure, 33 minutes ; 2e heure, 66 minutes.

Le 4-9-54 :

La température est à 40°5. L'abdomen est météorisé, douloureux. Splénomégalie importante.

NOM PROPER. SYLVAIN 33 ANS n° d'entrée

DIAGNOSTIC : F. TYPHOÏDE

1954 mois : IX

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

T.A 1 mm = 1 cm Hg

AZOTÉMIE 4g 0

POULS 130 120 110 100 90 80 70 60

TEMPÉRATURE 41 40 39 38 37

DIURÈSE 2000 1750 1500 1250 1000 750 500 250 0

AZOTÉMIE

ANURIE

URÉE

GLYC

TRAITEMENT

AUREOMYCINE 2 g.

TIFOMYCINE 2 g.

LARGACTIL 100 mg.

PHENERGAN 100 mg.

Le 5-9-54 :

Le malade est agité, il délire. La température est à 40°5. Apparition de diarrhée ocre et de melœna. La déconnection est entreprise : Largactil-Phénergan à la dose ää de 100 mg. par jour. Le L.C.R. est normal. L'azotémie est à 0,50.

Le 7-9-54 :

Délire avec hallucination ; langue rôtie ; apparition d'une sub-matité dans la région de l'hémi-thorax droit. A l'auscultation, respiration plus rude à la base droite.

Les neuroplégiques sont continués. On ajoute du sérum glucosé hypertonique, 20 cc.

Le 8-9-54 :

Arrêt de la déconnection. La température est à 38°7. L'état général ne s'est pas amélioré. Le tuphos persiste, accentué. Râles aux sommets droits.

Le 9-9-54 :

Le malade présente des troubles psychiques, un délire psycho-moteur et des hallucinations à type d'onirisme érotique. Meloena à 5 h., puis selles ocres. L'azotémie est à 0,72. La déconnection est reprise : Largactil-Phénergan ää 100 mg. par jour. Glace sur le ventre et transfusion de sang de 250 cc.

Le 10-9-54 :

Depuis le 9 à midi, le malade n'urine plus, il est somnolent et reprend contact avec le monde extérieur. Langue toujours rôtie.

Le 11-9-54 :

Le malade est parfaitement conscient, mais l'anurie persiste. L'azotémie est à 1,70 g.

On fait une infiltration lombaire bi-latérale.

Le 12-9-54 :

L'anurie persiste. L'azotémie est à 2 g. La T.A. est à 8,5 - 4,5. La langue est rôtie, vomissements pendant la nuit et dans la matinée. Une infiltration lombaire bi-latérale est faite, du sérum glucosé hypertonique 20 cc., et glace sur le ventre. Il est toujours sous déconnection.

Le 13-9-54 :

L'anurie continue, azotémie à 2,80 g. Infiltration lombaire bi-latérale.

Le 14-9-54 :

Le cathétérisme vésical ramène 250 cc. d'urine.

Azotémie à 3,20 g. On passe 750 cc. de sérum glucosé isotonique. L'examen cytologique des urines montre : 0,18 g. d'albumine, des hématies, des cylindres granuleux, de nombreux polynucléaires.

Le 15-9-54 :

Azotémie à 3,70. Examen d'urine : traces d'albumine, quelques hématies, des cylindres granuleux. Arrêt de la déconnection.

Le 16-9-54 :

La diurèse reprend et les urines sont riches en urée et en chlorures. L'azotémie est à 3,55 g.

Le 17-9-54 :

L'azotémie est à 3,70 g. La diurèse atteint 2 litres.

Le 18-9-54 :

Le malade a faim. La baisse de l'azotémie est progressive et continuera à passer de 3,70 à 2,30 g., à 2,25, à

1,85, à 0,94, à 0,85, à 0,87, à 0,67, à 0,45. Le malade s'améliore de jour en jour. Il se lève quelques heures et quitte le service le 30-9-54, avec un examen clinique négatif et très amaigri. Le malade est, par la suite, revenu dans le service et son état de santé est excellent.

Commentaire. — Le succès des neuroplégiques est ici incontestable et spectaculaire.

Forme maligne complète

OBS. 16. — GERONY... Stravos, 17 ans.

Le début remonte au 27-4-56 par des céphalées violentes, des épistaxis, des vomissements, de la diarrhée.

Le 28-4-56 :

Le malade a une hématémèse de sang noir, un meloena, une température à 41°.

Le malade a mangé des coquillages (clovisses).

Le 1er-5-56 :

A son entrée dans le service, la température est à 40°9. Le pouls est à 130. Le malade est inerte, dans le tuphos complet, recouvert de sueurs abondantes. Sa respiration est soufflante et dyspnéique, les lèvres fuligineuses, la langue rôtie, fendillée, saignante dans sa partie médiane et sur toute sa longueur.

L'abdomen est météorisé, douloureux, la rate percutable sur deux travers de doigt.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont absents. Malade hypertonique ; Lasègue à 40°, pas de Kernig.

L'hémoculture est positive à l'Eberth.

Une déconnection est aussitôt entreprise : Largactil-Phénergan ââ 100 mg.

Le 3-5-56 :

Le regard est fixe avec des mouvements carphologiques. La respiration est bruyante, le cœur très rapide. Apparition de râles bronchiques au niveau des bases pulmonaires. Persistance de la raideur rachidienne, absence des rotuliens et des achilléens. Survenue d'une incontinence d'urine.

A 17 heures, la température est remontée à 40°7. Le pouls est à 150. L'aggravation nette des signes fait porter la dose des neuroplégiques à 150 mg., auxquels on ajoute la Cortisone à 150 mg. et des vessies de glace, une puis quatre.

Le 4-5-56 :

La température est en légère baisse. Le pouls reste à 120. Le météorisme abdominal est important rendant la percussion de la rate difficile. Les rotuliens et achilléens sont faibles mais présents. La Cortisone est portée à 200 mg.

Le 5-5-56 :

La température est à 38°5, le pouls à 140, la T.A. à 9,5. Situation sans changement.

Le 6-5-56 :

La température est à 36°8, le pouls reste à 120.

Le 7-5-56 :

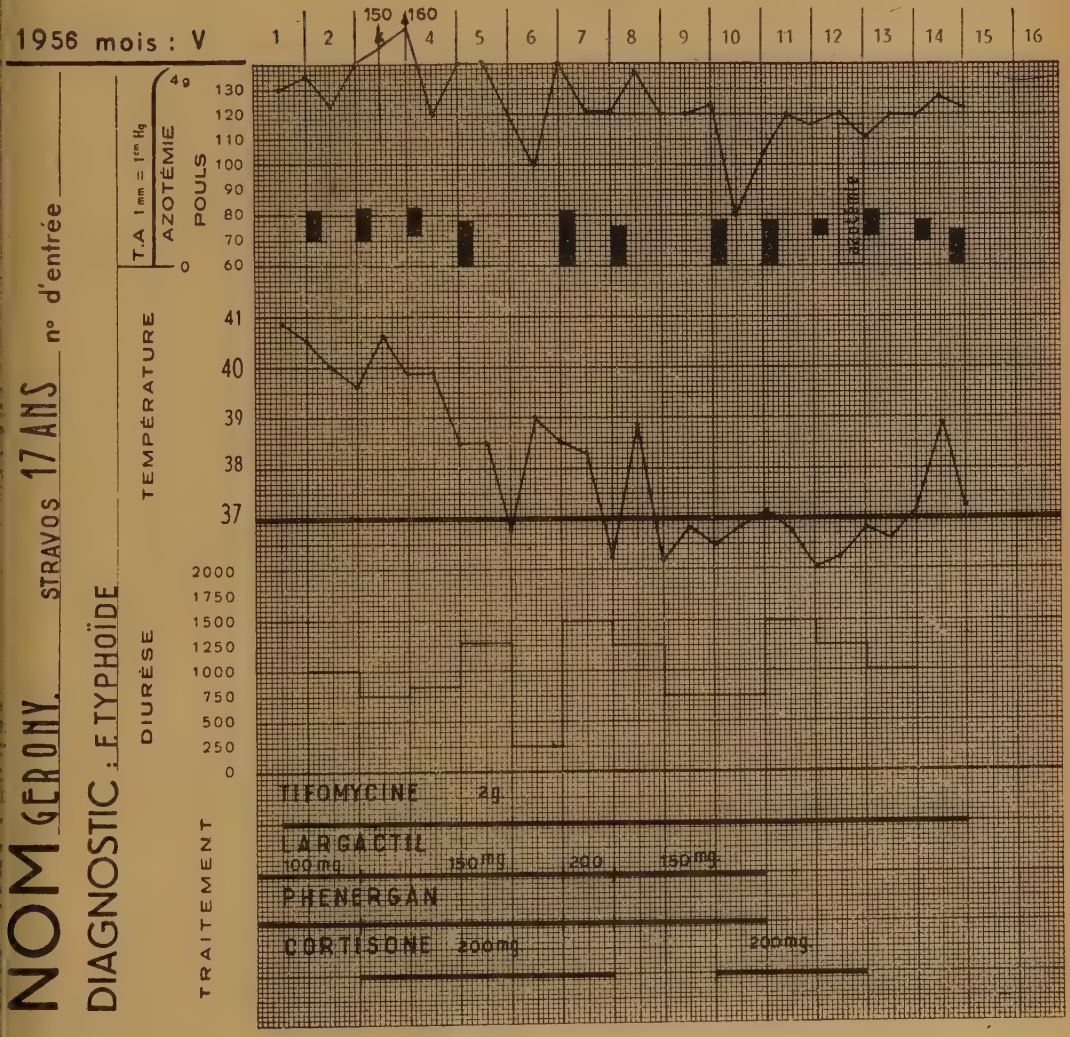
Réascension de la température, situation aggravée du fait de l'apparition d'une escharre sacrée et d'un strabisme convergent.

Les doses de Largactil-Phénergan sont portées à 200 mg. On associe la Cortisone à la dose de 200 mg. et on place 5 vessies de glace.

Le 8-5-56 :

A cet état d'ataxo-adynamie, avec soubresauts musculaires, se surajoutent un état d'obnubilation et d'anxiété.

Une hémorragie de sang rouge survient. Le météorisme abdominal est important.



Les neuroplégiques sont maintenus. La cortisone cessée. On fait une perfusion de sérum physiologique.

Le 9-5-56 : Aucune amélioration.

Le 10-5-56 :

A 9 heures, la stabilisation de la température entre 36 et 37°, de son pouls, contrastent avec une chute de sa T.A. à 8 et une fort mauvaise impression générale. Les yeux sont fixes et beaucoup moins clairs. Le pouls est mal perçu, les bruits du cœur mal frappés. Son abdomen est encombré par une grosse vessie qui nécessite un sondage deux fois par jour. Il urine par regorgement.

On décide de reprendre la Cortisone à 200 mg. Une transfusion de 250 cc. est faite.

A 18 h., l'impression générale est infiniment meilleure. Le regard est plus clair, il semble au bord de la conscience, il comprend les ordres élémentaires. La T.A. est à 9. Les bruits du cœur sont bien frappés.

Le 11-5-56 :

L'amélioration psychique est considérable, encore quelques mouvements automatiques. L'escharre fessière s'est stabilisée.

Le 12-5-56 :

Etat psychique stationnaire. La température qui était le matin à 36°8, monte à 38 à 18 h. T.A. 9,5 - 6. Bruits du cœur bien frappés. Azotémie à 2,75 g.

La Cortisone est arrêtée. On fait du sérum glucosé hypertonique i.v., 20 cc., et du sérum physiologique, 500 cc.

Le 14-5-56 :

Présence psychique meilleure. Le malade suit des yeux le mouvement de l'entourage. Il comprend, interprète, exécute les ordres simples. Le pouls est nettement frappé mais faible, les bruits du cœur réguliers.

Le 15-5-56 :

Depuis 3 h. du matin, la température est remontée à 39°. Le malade est cyanosé, des taches ecchymotiques sont apparues au niveau des mains et des poignets. Le malade a le regard fixe. Toutefois, il suit du regard lorsqu'on attire celui-ci. Il essaye de répondre à des questions simples. Il présente des hochements de tête discrets, mais rapides. Son état s'altère rapidement. Une transfusion de 150 cc. de sang lui est faite.

La température qui atteignait 39° à 6 h. tombe à 36° de 8 à 9 h. Elle descendra jusqu'à 36°4 à 15 h. et remonte à 37°4 à 18 h. Dans l'après-midi, le pouls, jusque-là bien frappé, devient filant, irrégulier. Les bruits du cœur sont désordonnés. La respiration est haletante, la cyanose s'accentue, la prostration est totale. A 19 h., le pouls est à peine perceptible. La T.A. tombe à 7, la respiration courte, superficielle, saccadée. Le malade meurt à 19 h. 10.

Commentaire. — Echec des neuroplégiques.

RAPPORT ENTRE L'APPLICATION DE LA THERAPEUTIQUE ET LES RESULTATS

Dans nos observations, les symptômes visés par les neuroplégiques étaient le tuphos, la prostation dans les 16 cas, le délire avec hallucinations dans 7 cas, l'agitation psycho-motrice dans 5 ans, l'hyperthermie et l'affollement du pouls dans les 16 cas, la diarrhée dans 13 cas, les phénomènes hémorragiques dans 9 cas, dont 5 fois le melœna, 3 fois les hémorragies de sang rouge, une fois l'hématémèse, des hématuries, des épistaxis ; les vomissements dans 8 cas ; les troubles respiratoires avec dyspnée et pause respiratoire dans 7 cas ; les troubles rénaux dans 4 cas dont un avec anurie et hyperazotémie à 3,70 g. ; deux syndromes méningés ; les troubles circulatoires avec cyanose dans 3 cas ; les escharres dans 1 cas ;l'incontinence sphinctérienne dans 3 cas ; le collapsus dans 2 cas.

Les succès.

Ces syndromes ont disparu dans les délais suivants :

L'hyperthermie a cédé 5 fois en moins de 12 heures ; 2 fois en 24 heures ; 5 fois en 48 heures et 3 fois après 3 jours ; une fois l'hyperthermie n'a cédé que transitoirement.

Le pouls n'a pas répondu dans des délais aussi rapides. Il ne s'est amélioré que lentement et progressivement. La TA a subi dans 13 cas une baisse notable puis est revenue à la normale.

Le tuphos a cédé en moins de 48 heures dans 5 cas. il a fallu 3 jours dans 5 cas et au-delà de 3 jours dans 5 autres cas. Une fois seulement l'obnubilation n'a pas cédé à la neuroplégie.

Le délire a cédé 5 fois sur 7 dans un délai de 48 heures ; dans un cas (obs. XV) il a mis plusieurs jours à disparaître et il est apparu une fois après déconnection (obs. VIII) mais ne peut être imputé à celle-ci.

La cyanose a disparu en quelques heures.

La régularisation du rythme respiratoire dans les 7 cas a toujours été obtenue dans un délai de 12 à 48 heures.

La diarrhée (13 fois) a cédé dans les délais plus variables et inconstants. Le rôle éminemment préventif des neuroplégiques sur l'hémorragie nous a paru très net

dans l'observation VIII et nous permet de nous demander si les neuroplégiques continués plus longtemps ou repris n'auraient pas évité l'hémorragie intestinale et peut-être l'avortement de l'observation I.

En général, *les guérisons nous ont semblé rapides et simples*. La normalisation de la température, la disparition du tuphos, le retour à la conscience ont été les signes précurseurs et démonstratifs d'un combat gagné. Sur nos 15 guérisons deux seulement furent lentes et laborieuses et nécessitèrent l'adjonction aux neuroplégiques de thérapeutiques adjuvantes (obs. IV et VII).

La brièveté de l'évolution a permis la reprise rapide d'une alimentation variée et riche en protéïnes animales dès que l'appétit est revenu et évité ainsi les cachexies et les convalescences interminables d'autrefois.

Les échecs.

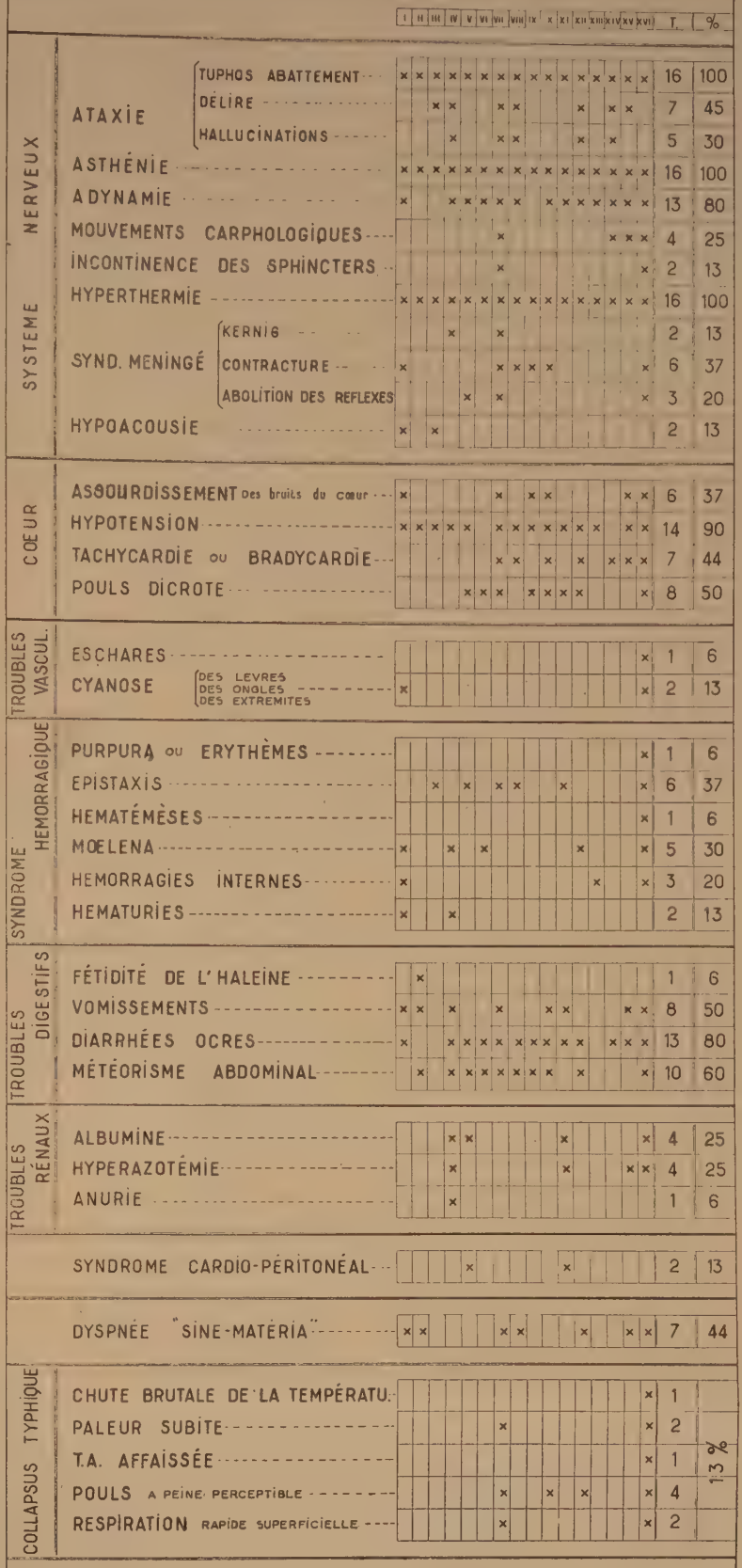
Soit un cas sur 16 syndromes malins et sur 105 typhoïdes.

Après avoir considéré ce cas clinique et suivi son évolution sous déconnection, puis hibernation et cortisone, faut-il inscrire cette expérience au passif des neuroplégiques ? Cet échec est-il dû à l'insuffisance du traitement ou à la maladie causale, au syndrome malin lésionnel constitué d'emblée et par là même irréversible ? L'autopsie eût été ici particulièrement instructive et aurait montré la multiplicité des lésions déjà cliniquement évidentes qui auraient expliqué l'échec de la thérapeutique.

Il est évident que l'attitude du chirurgien et celle du médecin ne peuvent être mises en parallèle : l'un demande aux neuroplégiques la prévention du choc, l'autre s'efforce avec ces mêmes médicaments de supprimer ou d'atténuer les conséquences d'une agression déjà déclarée. C'est dire les limites du traitement en pathologie médicale.

De plus, aux neuroplégiques, il a été associé des thérapeutiques adjuvantes comme la cortisone et la réfrigération. Les perfusions de plasma, les transfusions ont corrigé la déshydratation et l'hypovolémie. Dans ces conditions, il est parfois difficile de préciser l'efficacité respective des différents traitements associés.

Quoiqu'il en soit, il n'importe pas au clinicien de conclure et d'apporter les bases définitives en matière de déconnection. Le physiologiste nous apprendra le mécanisme et le biologiste la technique, toutes les disciplines médicales coopérant vers un même but. Pourtant, aucune ordonnance stéréotypée, aucun recueil de recettes ne résoudra ce problème infiniment complexe du malade infectieux. Le flair, l'intuition du clinicien en restera le principe hippocratique le seul valable.


I II III IV V VI VII VIII IX X XI XII XIII XIV XV XVI T. %
SYSTEME NERVEUX
ATAXIE
TUPHOS ABATTEMENT 16 100
DÉLIRE 7 45
HALLUCINATIONS 5 30
ASTHÉNIE 16 100
ADYNAMIE 13 80
MOUVEMENTS CARPHOLOGIQUES 4 25
INCONTINENCE DES SPHINCTERS 2 13
HYPERTHERMIE 16 100
SYND. MENINGÉ
KERNIG 2 13
CONTRACTURE 6 37
ABOLITION DES REFLEXES 3 20
HYPOACOUSIE 2 13
COEUR
ASSOURDISSEMENT des bruits du cœur 6 37
HYPOTENSION 14 90
TACHYCARDIE ou BRADYCARDIE 7 44
POULS DICROTE 8 50
TROUBLES VASCUL.
ESCHARES 1 6
CYANOSE DES LEVRES DES ONGLES DES EXTREMITES 2 13
SYNDROME HEMORRAGIQUE
PURPURA ou ERYTHÈMES 1 6
EPISTAXIS 6 37
HEMATÉMÈSES 1 6
MŒLENA 5 30
HEMORRAGIES INTERNES 3 20
HEMATURIES 2 13
TROUBLES DIGESTIFS
FÉTIDITÉ DE L'HALEINE 1 6
VOMISSEMENTS 8 50
DIARRHÉES OCRES 13 80
MÉTÉORISME ABDOMINAL 10 60
TROUBLES RÉNAUX
ALBUMINE 4 25
HYPERAZOTÉMIE 4 25
ANURIE 1 6
SYNDROME CARDIO-PÉRITONÉAL 2 13
DYSPNÉE "SINE-MATERIA" 7 44
COLLAPSUS TYPHIQUE
CHUTE BRUTALE DE LA TEMPÉRATU. 1
PALEUR SUBITE 2
T.A. AFFAISSÉE 1
POULS A PEINE PERCEPTIBLE 4
RESPIRATION RAPIDE SUPERFICIELLE 2
13 %
SYNDROME MALIN 15 %
FORMES ATAXO-ADYNAMIQUES 80%
FORMES HÉMORRAGIQUES 68%
FORMES RÉNALES 25%
FORMES CARDIO-PÉRITONÉALES 13%
COLLAPSUS TYPHIQUE 13%
FORMES MÉNINGO-ENCEPHALITIQUES 20%

Conclusion

La malignité de la fièvre typhoïde apparaît comme l'attribution à une septicémie eberthienne ou à salmonella A ou B d'un syndrome que l'on rencontre aussi dans de nombreux autres états infectieux et même dans certains états pathologiques non infectieux voire même traumatiques.

Nous avons limité notre travail aux 16 observations de syndromes malins relevées sur 105 cas de fièvre typhoïde recueillis depuis le mois de janvier 1954 jusqu'au 31 décembre 1956 dans le service des maladies infectieuses du Professeur agrégé Antoine Raybaud.

Les éléments physio-pathologiques dans le syndrome sont sans doute appuyés sur deux bases : un déficit hormonal (cortico-surrénalien) une perturbation grave du neuro-végétatif.

L'aspect clinique répond surtout à la perturbation neuro-végétative, et il est corroboré par l'expérimentation. Le pronostic est en rapport avec l'importance de cette perturbation. Dans cette optique, il était tentant de modifier le comportement désorienté du névraxe. Soulignons ici qu'il ne peut s'agir que d'un désarroi total de ce système, au minimum d'un déficit fonctionnel.

Dans l'hypothèse, qui est la nôtre, d'un désarroi, la prudence enseigne de n'accorder aucune confiance aux sympathomimétiques, mais bien aux sympatholytiques, qui entraîneront, en principe, un déficit tel qu'il peut être considéré comme une véritable privation de la plupart des fonctions végétatives.

La réaction organique est ainsi compartimentée et autarcisée, avec suppression des réflexes nociceptifs dispersés.

Pour ce faire, nous avons utilisé la méthode de sympatholyse dite abusivement de déconnection ganglionnaire (l'abus est limitatif), par deux médications qui ont donné les preuves pharmacodynamiques et cliniques de leur efficience :

— la chlorpromazine (Largactil).

— la prométhazine (Phénergan).

Dans quelques cas, nous avons complété l'action sympatholytique et narcobiotique de ces 2 substances par :

— la réfrigération (sympatholyse + réfrigération = hibernation).

— la corticothérapie surrénale, soit par la Cortisone (11 désoxy 17 dehydro corticostérone), soit par la prednisone (cortancyl).

Les résultats observés sont ceux que pouvait laisser prévoir le raisonnement.

Sédation générale de tous les symptômes du syndrome malin et guérison dans 15 cas sur 16. Nous n'hésitons pas à aller au delà, et souligner que même le plus simple des « syndromes typhiques » de sémiologie la plus traditionnelle et quelle que soit son étiologie, est un syndrome malin « à minima » et qu'il implique l'entrée en jeu de la thérapeutique sympathologique telle que nous la proposons.

Lu et Approuvé
Le Président de Thèse :
R. POINSO.

Vu et Approuvé
Le Doyen :
G. MORIN.

Vu et Permis d'Imprimer N°
Aix, le 20 Juin 1957
Le Recteur : BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD Ch., LEBLANC A. et ROUILLARD J. — Néphrites aiguës de la Fièvre typhoïde. - *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris,* 1914, tome XI, p. 89.
2. ANGUERRA G. — Etude de l'action narcobiotique sur « Sterigmatocystis nigra ». Thèse de Médecine, Paris 1954.
3. ARON E. — Recherches expérimentales sur l'interprétation de l'activité thérapeutique de la chlorpromazine. *Anest. et Analg.* 1954, 11, 2, pp. 399-410.
4. AUBERTIN et CHABANNIER. — Le collapsus cardiaque dans la fièvre typhoïde. *Presse Méd.* 18 mars 1915, p. 82.
5. AUDIBERT et ANTOINE RAYBAUD. — L'hémogénie typhique. *Le Sang* 1931, p. 163.
6. AUSTEN I. — Indications et résultats du traitement sympatholytique du syndrome malin au cours de quelques maladies infectieuses. Thèse Marseille 1957.
7. BAILLON J.-P. — Hibernation en pédiatrie à propos de 25 observations personnelles. Thèse Lille, 1954.
8. BAIZE P. — Hibernothérapie artificielle en pédiatrie *Bulletin Médical* 1er mai 1954, n° 9, pp. 230-232.
9. BARRÉ L. — Le cœur dans la scarlatine et les maladies infectieuses. Thèse Paris, 1919.
10. BATTEZZATO M., TADDEI C. et MOSETTI P. — La nostra esperienza nel campo dell'ibernazione artificiale Ricerche sperimentali. *Gazz. Intern. Med. Chir.* 1953, 58, 23-24, pp. 1622-1644.
11. BENHAMOU E., DESTAING. — Remarques sur les septicémies à bacilles d'Eberth. *Algérie Méd.,* janvier 1948, n° 1-33-35.
12. BENITTE A. — L'hibernation artificielle. *Bull. Union Féd. Nat. des Méd. de Réserve* 1954-1. Numéro spécial, p. 41-47.
13. BERNARD R., MONTAGNIÉ L., MAESTRAGGI P. et RAYBAUD C. — Premiers essais de 4.560 RP en Neurologie infantile (encéphalite-chorée-tétanos). Société de Pédiatrie de la Région Provençale, 6 décembre 1953, *Pédiatrie* n° 4, 1954.
14. BERNARD R., RAYBAUD C. et TREILLARD M. — Thérapeutique neuroplégique dans les toxicoses du nourrisson. Technique et premiers résultats. *Marseille Médical* n° 8, 1954.
15. BERNARD et PARAF. — Syndromes cardio-péritonéaux de la fièvre typhoïde. *Ann. Méd. Paris,* 1914-1915, II, p. 425-438.
16. BENOS S. — Inhibition partielle de la prométhazine de l'effet stimulant de l'adrénaline sur l'axe hypophyso-surrénalien. *C. R. Soc. Biol.* 1951, 145, 21-22, p. 1652.
17. BERNHEIM B.-M. — De l'adynamie cardiaque nerveuse ou accélération paralytique du cœur dans la

fièvre typhoïde. *J. des Prat.* 2 octobre 1915, 625-643, t. XXIX.
18. BERNHEIM B.-M. — Forme cardiaque de la fièvre typhoïde. Congrès Méd. La Rochelle, août 1892. *Rev. Gén. Clin. et Ther.* 1919, XXXIII, 216.
19. BERTI T. et CIMA L. — Concentrazione di cloropromazina negli organi ed azione farmacologica. *Boll. Soc. Italia Biol. Spérim.,* 1954-1-2.
20. BICKELL. — La réfrigération en thérapeutique, in « Les acquisitions médicales récentes », 1948, p. 229 à 250.
21. BABBIO A., GOFFRINI P. et BEZZI E. — L'hibernation artificielle selon la méthode de Laborit. *Presse Médicale* 1952, 60, 80, pp. 1708-1712.
22. BOUCHUT. — Complications cardiaques de la fièvre typhoïde. *Gaz. Hôp.* 2875.
23. BURGY S. — Les régulations neuro-végétatives. Doin édit. 1953.
24. BURN J.-H. — Action of chlorpromazine and promethazine. *Brit. Med. J.* 1954, 4867, 931.
25. BOULEZ N. et MARCAKIS R. — Essai du 4560 RP (Largactil) en thérapeutique infantile. Réunion Lyonnaise de Pédiatrie, séance du 14 mars 1954.
26. BERLET. — La mort subite dans la fièvre typhoïde de l'enfant. *Arch. Gén. Méd.* 1906, T. CXCVIII, 2393.
27. BRUNAUD M., BRUNAUD S., NAVARRO J. et DECOURT Ph. — Action de la chlorpromazine sur les phénomènes vaso-moteurs. *J. Physiol. Paris,* 1954, 46, 1, pp. 276-280.
28. BRUNEL D. et RIBSTEIN M. — La chlorpromazine (4560 RP) dans les accidents neuro-végétatifs de la toxicose du nourrisson. Société des Sciences Médicales de Montpellier, séance du 13 février 1953.
29. BRZEZICKI, GALLAN A. et SALLON Cl. — L'actualité thérapeutique en Pédiatrie. *Gazette Médicale de France,* 2e numéro de décembre 1953, T. LX, n° 24, pp. 1435-1448.
30. CAHN J. — Physiologie de l'organisme refroidi, in « Pratique de l'Hibernothérapie », Paris 1954, Masson Edit., pp. 21-30.
31. CAHN J. — La « Neuroplégie » hypothermique, fait indépendant de l'utilisation de la chlorpromazine dans le choc. *Thérapie* 1954, 9, 3, pp. 312-313.
32. CAHN L. — Fièvre typhoïde et paratyphoïde. *Le Concours Médical,* n° 49, p. 4179, n° du 5-12-53.
33. CAMPAN L. et RISER A. — Le métabolisme basal sous hibernothérapie. *Anesth. et Analg.* 1954, 11, 4, p. 48.
34. CANNON. — Le système nerveux autonome, *Lancet,* 1930, CXVII, 1109.
35. CARLES et MARCHAND. — Symptômes et complications cardio-vasculaires des fièvres paratyphoïdes. *Arch. Mal. Cœur* 1916.
36. CASSOUTE et A. RAYBAUD. — Insuffisance surrénale, *Marseille Méd.* 1928, 5 avril, I pp. 429-430.
37. CASSOUTE et A. RAYBAUD. — Insuffisance surrénale aiguë au cours de la fièvre typhoïde. *Bull. de la Soc. Franç. de Pédiatrie,* 17 avril 1928, p. 193.
38. CASTAIGNE. — Les insuffisances surrénales dans les maladies infectieuses aiguës. *Bull. Méd.* 17 février 1912.

39. CATHALA J. — A propos de l'hibernation et de la déconnection en pédiatrie. *Le Nourrisson* 1954, IV, pp. 177-184.
40. CAUSSADE D., NEIMANN M., Mme S. STEHLIN et M. PIERSON. — L'action de la chlorpromazine en médecine des enfants. *Revue Médicale de Nancy,* T. 79, pp. 73-94, février 1954.
41. CATHALA J. — Sur les nouvelles méthodes de traitement, dites par hibernation et déconnection en pédiatrie. *Le Nourrisson,* n° 4, 1954.
42. CATHALA H.-P. et POCIDALO J. — Action centrale du 4560 R. P. *Compte rendu de la Société de Biologie* 1952, 146, nos 21-22.
43. CHALIER. — Sur la fréquence relative et les formes cliniques de l'encéphalite typhoïdique. *Bull. Soc. Médic. Hôp.,* juin 1930, J.-M. Lyon, juin 1930.
44. CHALIER J., REVOL L., JAUDOT R. — Considérations cliniques sur une épidémie de fièvre typhoïde par les coquillages, moules en particulier. *Lyon Médical,* 12 avril 1943, n° 15, pp. 249-257.
45. CHANTEMESSE. — Pouls et cœur dans la fièvre typhoïde. *Cong. Méd. Paris,* 1900.
46. CHASSERAY. — Syndrome myocardique et insuffisance surrénale au cours de la fièvre typhoïde de l'enfant. Th. Paris 1912-1913.
47. CHAUCHARD B. et CHAUCHARD S. — L'action inhibitrice centrale de la Prométhazine (Phénergan). *Société de Biologie,* 13 décembre 1952.
48. CHAUFFARD E. — Principe de la pathologie générale, pp. 465-467. Etude sur les déterminations gastriques de la fièvre typhoïde. Th. Paris 1882. — Myocardite typhique, *Sem. Méd.* 1891.
49. CHEDID Ph., FARJALLAH A. et TABET M. — L'hibernation thérapeutique nouvelle en pathologie infantile. *Archives Françaises de Pédiatrie,* 1953, T. X. n° 10, pp. 1051-1059.
50. Claude BERNARD. — Pathologie expérimentale. La fièvre, XI.
51. CIOCCATTO E., CATTANEO A.-D., SOLERIC L. et BIANCHETTI L. — Studio farmacologico del Largactil (Studio sperimentale sull'uomo). *Gazz. Méd. Ital.* 1953, 112, pp. 125-135.
52. COLLOMB H. —Thérapeutiques hormonales et neuro-végétatives des maladies infectieuses. *Réunions médico-chirurgicales de Saïgon-Cholon,* 24 avril 53.
53. COLLOMB H. et GASPARD F. — A propos d'un cas d'encéphalite thyphoïdique traitée par l'hibernation artificielle. *Réunions médico-chirurgicales de Saïgon,* séance du 24 avril 1953.
54. COMAMALA. — Sur l'action hypothermisante de la chlorpromazine. *Thérapie,* Tome IX, n° 4, 1954.
55. CORNIL, POURSINES, GIRAUD-COSTA. — Myocardite typhique expérimentale. *Marseille Médical* 5 juillet 1933.
56. COURVOISIER S., FOURNEL J., DUCROT R., KOLSKY M. et KOETSSCHET P. — Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro 3 (diméthyl-amino-3 propyl), 10 phénothiazine (4560 R. P.), *Arch. Internat. de Pharmacod. et de Thér.* 1er janvier 1953. Vol. 92. fasc. 3-4, pp. 305-361.

57. COUTHIER J. — Etude physio-pathologique du retentissement cardio-vasculaire du 4560 R. P. Thèse Lille 1953.
58. CUSHING. — Système nerveux central et ulcérations gastriques. *Surgery Gynéc. and Obst.*, 1932, n° 1.
59. DAMA-SEBAG-BORSONI. — 30 cas de fièvre typhoïde de l'enfant. *Semaine des Hôpitaux* 26-30 août 1952.
60. DANIELOPOLU. — Le système nerveux de la vie végétative. *Prat. Méd. Illust.* juin 1932.
61. DAVID G. — Technique de l'hibernation chez le nourrisson et le jeune enfant. *In Pratique de l'Hibernothérapie,* Paris, Masson éd., 2954, pp. 109 à 122.
62. DE BRUN. — Etude clinique sur le collapsus typhique, Th. Paris 1925. La myocardite et les phénomènes de collapsus dans la fièvre typhoïde. *Presse Méd.* 1926, n° 96. p. 1507.
63. DECOURT Ph.
    1. - Sur quelques précautions à prendre dans l'emploi de la thérapeutique narcobiotique avec la chlorpromazine. *Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie* 17 février 1954.
    2. - Etude expérimentale de la prétendue action ganglioplégique du 4560 RP. *In Presse Médicale,* 61, n° 69.
    3. - Action narcobiotique sur la température centrale des animaux homoethermes. *In Presse Médicale* 61, n° 69.
    4. - Traitement narcobiotique avec le 4560 R. P. *In Presse Médicale* 1954, n° 28.
    5. - Traitement narcobiotique et hibernation artificielle. *In Presse Médicale* 1954, n^{os} 40-62.
    6. - Sur le mode d'action de la chlorpromazine sur les formations encéphaliques. *Société de Pathologie comparée,* séance du 10 novembre 1953
    7. - Mécanisme de l'action thérapeutique de la chlorpromazine. *Thérapie* 1953, 8, 6, pp. 846-888.
64. DECORTIS A. — La stabilisation neuro-végétative et ses éventuelles applications en médecine interne. *Revue Médicale de Liège,* 15 septembre 1953. Vol. 8, n° 18, pp. 604-609.
65. DE FOURMESTRAUX J.-P. — L'hibernation artificielle. Quelques réflexions à propos de deux observations. Concours médical 20 février 1954.
66. DELAMARE. — Le cœur dans la fièvre typhoïde. *Gaz. Méd. France* 1936, XLIII, pp. 175-177.
67. DE LAVERGNE (V.). — De la signification biologique des lésions intestinales de la fièvre typhoïde. *An. Méd.* XIV, 405.
68. DE LAVERGNE et SCHMITT. — Scarlatine puerpérale maligne. Hibernation. Guérison. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* n^{os} 17 et 18, 1953.
69. DE LAVERGNE V. — La maladie infectieuse. Masson édit.
70. DELL P. et BONVALLET M. — Sur l'action centrale de la chlorpromazine. *Presse Médicale* 7 août 1954. T. LXII, n° 54, p. 1140.
71. DEROT M. — Traitement des neuropathies tubulaires anuriques. *L'Hôpital,* décembre 1953, n° 629, pp. 383-388.

72. DE VERNEJOUL R.,METRAS H., OTTAVIOLI P. et COURBIER R. — Etude expérimentale de l'hypothermie provoquée. *Presse Médicale* 1954, 62, 81, p. 1679.
73. DEWEVRE. — De la mort subite dans la fièvre typhoïde. *Arch. Gén. Méd.* 1887, II, pp. 385 et 678.
74. DIDIER R. et MINGUET J. — Essais de traitement par le 4560 R. P. *Tunisie Médicale,* novembre 1953, n° 9, pp. 797-809.
75. DIEULAFOY. — De la mort subite dans la fièvre typhoïde. Th. Paris 1869. *Gaz. Hebd. Méd. et Chir.* 18 mai 1877, p. 310. Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu, 1899.
76. DOBKIN A.-B., LAMOUREUX L., LETIENNE R. et GILBERT R.-G. — Etudes sur le Largactil. The Canadian Medical Ass. J. Montréal 70, 6 juin 1954.
77. DONNET V., ZWIRN P. et ARDISSON J.-L. — A propos de l'action centrale de la chlorpromazine. *C. R. Soc. Biol.* 1954, 148, 19-20, pp. 1617-1619.
78. DONNET V., ZWIRN P. et ARDISSON J.-L. — Action de la chlorpromazine sur le système nerveux autonome. *Soc. de Biol. de Marseille,* séance du 19 novembre 1954.
79. DONNET V., ZWIRN P. et ARDISSON J.-L. — Chlorpromazine et centres adrénalino-sécréteurs. *Soc. de Biol. de Marseille.* Séance du 19 novembre 1954.
80. DONNET V., ZWIRN P. et ARDISSON J.-L. — L'hypothermie, facteur de déconnection centrale ? Comportement des centres vaso-constricteurs et adrénalino-sécréteurs. *Soc. de Biol. de Marseille,* séance du 21 janvier 1955.
81. DONNET V., ZWIRN P. et ARDISSON J.-L. — Centres vaso-constricteurs et chlorpromazine. Dissociation des effets centraux et périphériques. *Soc. de Biol. de Marseille,* séance du 21 janvier 1955.
82. DONNET V. — Mécanisme d'action de la chlorpromazine. *Colloque de chirurgie intra-cardiaque,* Marseille, 3 janvier 1955.
83. DUCHENE. — Action du 4560 R. P. sur le système nerveux végétatif. Etude expérimentale. *Soc. Scient. Méd. Clermont-Ferrand,* séance du 27 novembre 1953.
84. DUCUING J. — Pour ou contre l'hibernation. *Presse Médicale* 1964, 62, 2.
85. DUFOUR. — Les hématémèses infectieuses. Th. Paris 1898.
86. DUMAS. — Syndrome vasculaire de la fièvre typhoïde. *J. M. Lyon* 1924, p. 2.
87. DUNDEE. — Hypothermie avec blocage neuro-végétatif chez l'homme. *Brit. Méd. J.* 2953, 6, p. 1237.
88. DUNDEE J. W., SCOTT E. B., MESHAW P. R. — Production de l'hypothermie. *British Medical Journal,* 4848, 5 décembre 1953, pp. 1231-1282.
89. DURAND P. — Traitement de 37 cas de fièvre typhoïde par l'association cortisone-chloramphénicol. *La Tunisie Médicale* n° 10, p. 987, décembre 1952 ; n° 3, p. 307, mars 1953.
90. FIESSINGER N. et collaborateurs. — Sur 13 cas de fièvre typhoïde observés au cours de l'hiver. *B. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 5 juin 1941, n°s 13-14, pp. 414-416.

91. FOURNEL J. — Action du 4560 R. P. sur le choc hémorragique expérimental du chien. *C. R. Soc. Biol.* 1952, 146, 7-8, pp. 561-564.
92. FOURNIER N. — A propos des propriétés pharmacodynamiques du Largactil ou 4560 R. P. Thèse Montpellier 1953.
93. FOURNIER N. — Pharmaco-radiographie gastro-intestinale. Effets de la chlorpromazine sur le tractus digestif. *Languedoc Méd.* 1953, 36, 5, pp. 153-172.
94. GAILLARD. — Etude clinique sur les déterminations cardiaques de la fièvre typhoïde. *Arch. Gén. Méd.* 1891, XXVII, 523 et 703.
95. GARNIER M. et THIERS J. — Etude clinique et bactériologiques d'un cas de néphro-typhus. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 15 mars 1912.
96. GEILT A. — A propos de la méthode d'hibernation de Laborit. *Gazette des Hôpitaux* nos 34-35, septembre 1952.
97. GIAJA J. — Sur la physiologie de l'organisme refroidi. *Presse Médic.* 1953, 61-7, p. 128.
98. GIAJA J. — Hypothermie, hibernation et poïkilothermie expérimentale. *Biol. Méd.* 1953, 42, 6, pp. 545-580.
99. GIAJA J. et VOJIN POPOVIC. — Sur les modifications de l'intensité des échanges de l'organisme refroidi. *C. R. Académie des Sciences,* 1953. 26, 17, pp. 1700-1701.
100. GIAJA J. et MARCOSIE-GIAJA L. — La chlorpromazine et la thermorégulation. *C. R. Soc. Biol.* 1954, 148, 9-10, p. 855.
101. GILBERT. — Manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde. Th. Paris 1901-1902.
102. GOSSET J. — Etude critique des méthodes dites d'hibernation. In acquisitions médicales récentes, pp. 81-94, Paris 1954, Flammarion édit. *Ann. Chir.* 1954, 3, pp. 117-124 ; *Mém. Acad. Chir.* 80, 10-11, p. 350.
103. GOUZON B., PRUNEYRE A. et DONNET V. — Dosage de la chlorpromazine dans les différents secteurs tissulaires. *Soc. de Biol. de Marseille,* séance du 19 novembre 1954.
104. GUILLAUME A.-C. — Le sympathique et les systèmes associés, Masson 1920. — La pathogénie du sympathique, ses limites, son étendue. *Bull. Méd. Paris* 1922, XXXVI, 166-176. *J. Méd. Franç.* juin 1921. p. 228.
105. GUIZETTI. — Altération du sympathique dans la fièvre typhoïde. *Arch. Sc. Méd.,* fasc. 1, 1898.
106. GUYON. — Contribution à l'étude de l'hyperthermie centrale. Th. Paris 1893-1894.
107. HARVIER. — Pathologie du sympathique. Traité pathol. Méd. Sergent, IX, 281-313. *J. Méd. et Chir. Prat. Paris* 1921, XCII, 767-776.
108. HARVIER P., PERRAULT M. et AUBERT P.-P. — La chlorpromazine 4560 R. P. et ses possibilités thérapeutiques. *Revue du Praticien,* 21 décembre 1933, t. III, n° 33, pp. 2460-2470.
109. HATT J.-J., B.-G. VAUZANGES et R. BILLEREY, de Besançon. — Histoire d'une hibernation artificielle chez un enfant atteint de paratyphoïde. *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie,* pp. 449-451.

110. HAYEM. — Recherche sur les rapports existant entre la mort subite et les altérations du cœur dans la fièvre typhoïde. *Rech. Physiol. Norm. et Pathol.* 1869.
— Des complications cardiaques de la fièvre typhoïde. *Gaz. Hebd. Méd.* 1874.
— Leçons cliniques sur les manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde, Paris 1875, 1 vol.
— Myocardite typhoïdique. *Arch. Physiol.* 1870.

111. HENYER, GIRAUD et GAHBERT J. — Traitement de l'excitation psycho-motrice chez l'enfant par le 4560 R. P. *Société de Pédiatrie de Paris,* 7 juillet 1953.

112. HICHEL G., BONVALLET M. et DELL S. — Action de la chlorpromazine (Largactil 4560 R. P.) au niveau du système nerveux central. *Sem. des Hôpitaux de Paris* 6 juin 1954, n° 37, pp. 2346-2353.

113. HOPKIN D. A. B. — Action of chlorpromazine and promethazine. *Britisch Medical Journal* 1er mai 1954, n° 4.869, p. 1036.

114. HUCHARD. — Etude critique sur la pathogénie de la mort subite dans la fièvre typhoïde. Un. Méd. 1877, XXIV, 409-471.

115. HUGUENARD et ALLUAUME. — Un nouveau stabilisateur végétatif, le 4560 R. P. *Presse Médicale,* 13 novembre 1952.

116. HURIEZ C., GRANS, FONTAN, PRUVOT et MARTIN P. — Réactions cutanées au Largactil. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie,* nov.-déc. 1953, n° 5, pp. 439-440.

117. HUTINEL V. — Syndrome malin dans les maladies de l'enfance. *Bull. Méd.* 17-3-1909 et 25-1-1919.
— Syndrome malin des maladies infectieuses. *Arch. Mal. Enf.* 1911, p. 171.

118. JAMBON M., BERTRAND L., SALVAING J. et RIBSTEIN M. — Les possibilités de la thérapeutique neuroplégique dans les encéphalites des maladies infectieuses du jeune enfant. Essais de la chlorpromazine (4560 R. P.), *Société de Pédiatrie de Montpellier,* 8 mars 1953.

119. JAMBON M., BERTRAND L., SALVAING J. RIBSTEIN M. et FOURNIER N. — Remarquable efficacité de la chlormoprazine (4560 R. P.) dans l'encéphalite des maladies infectieuses du nourrisson. *Société des Sciences Médicales Montpellier,* séance du 15 février 1953.

120. JAMBON. — Le traitement des fièvres typhoïdes. *La Revue du Praticien,* n° 19, t. III, p. 1367, 1-7-53.

121. JAMBON, BERTRAND, PUECH. — Le syndrome sympathique abdominal « pseudo perforatif » des fièvres typhoïdes traitées par le chloramphénicol.

122. JAMBON M., BERTRAND L., SALVAING J. et RIBSTEIN M. — Les possibilités de la thérapeutique neuroplégique dans les encéphalites des maladies infectieuses du jeune enfant. *Société de Pédiatrie de Montpellier,* séance du 8 mars 1953.

123. JANET H., Mme AUPINEL et SEGAL M.-S. — Etat ataxo-adynamique traité par hibernation artificielle. *Presse Médicale* 71, 1953, *Archives Fr. de Pédiatrie* 1954, t. XI, n° 2, pp. 179-181. *Société de Pédiatrie de Paris.* Séance du 15-12-1953.

124. JEANBOURQUIN P. — Les troubles psychiques au décours de la fièvre typhoïde. Thèse Paris 17 mars 1949, n° 216, 70 pages.
125. JENTZER A. et DUBAS J. — Hibernation artificielle. Expérimentation et applications cliniques. *Journées transfusionnelles de Genève,* 13 septembre 1953.
126. JOUVE-BALMELLE. — Considérations sur la fièvre typhoïde. *Progrès Médical* 1916, n° 7.
127. JUVENELLE A. — Etudes expérimentales sur le refroidissement thérapeutique. *Actes de l'Institut d'Anesthésiologie,* 1953, 1.
128. JUVENELLE A., BERGSTRAND. — L'hypothermie profonde (hibernation) et ses possibilités thérapeutiques. *Nordisk Medecin Stockholm,* 51, 7, 11 février 1954, pp. 225-256.
129. KAYSER C. — Contribution à l'étude du mécanisme nerveux de la régulation thermique. La régulation chimique et le métabolisme de l'eau. *Ann. Physiol.* 1929, V, 131.
130. KAISER C. — Hibernation vraie, hibernation artificielle et hypothermie expérimentale. *Conférence de l'Institut d'Anesthésiologie.* Paris, 12 mai 1954.
131. KHOURY. — Les vomissements, symptômes de l'insuffisance surrénale dans la fièvre typhoïde. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1915, p. 1288.
132. KLIMOFF J. — L'hibernation artificielle. Thèse Paris 1953, 420 pages.
133. KRAUSZ. — Système endocrino-sympathique dans le mécanisme de la fièvre. Th. Paris 1937.
134. LABADIE P. — Les ganglioplégiques. *Journal de Médecine de Bordeaux,* n° 10, octobre 1952.
135. LABORDE. — De la malignité dans les maladies. Th. Agrég. 1870.
136. LABORIT H.
1. - Hibernation artificielle. In *Presse Méd.* 62, n° 17.
2. - Est-il bien sûr qu'il existe une thérapeutique narcobiotique ? In *Presse Méd.* 62, n° 44.
3. - Résistance et soumission en physiologie. Masson, 1954.
4. - La réaction organique à l'agression et au choc. Masson, 1952.
5. - Les déconnecteurs végétatifs. In *Presse Méd.,* t. LXI, n° 37.
6. - Sur le mécanisme physiologique du syndrome d'hibernation. In *Presse Médicale* 1949, 55.
7. - De la neuroplégie à l'hibernation artificielle. *Gaz. Méd. de France* n° 23, décembre 1952.
8. - L'hibernation artificielle. Notions générale. *Bordeaux Chirurgical* n° 4, 1952.
9. - Les déconnecteurs neuro-végétatifs et l'hibernation provoquée du point de vue pharmacodynamique, chirurgical et médical. *Revue de Pathologie Générale et Comparée,* n° 644, janvier 1953.
10. - Thérapeutique neuroplégique et hibernation artificielle. Essai d'éclaircissement d'une équivoque. In *Presse Médicale* 62, n° 17, 6 mars 1954, pp. 359-378.
11. - Sur quelques précautions à prendre dans l'emploi de la thérapeutique neurologique avec la chlorpromazine. *Thérapie* 1954, t. IX, n° 3.

12. - Applications médico-chirurgicales de l'hibernation artificielle. *L'Hôpital,* février 1954, n° 631 *bis.*
13. - Résistance et soumission en physiobiologie. *L'hibernation artificielle,* Paris 1954, Masson édit.

137. LABORIT H. et HUGUENARD.
1. - Pratique de l'hibernothérapie en chirurgie et en médecine. Masson 1954.
2. - Hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques. In *Presse Médicale* n° 64, 13 octobre 1951.

138. LABORIT, HUGUENARD et ALLUAUME. — Un nouveau stabilisateur neuro-végétatif, le 4560 R. P. *Presse Médicale* n° 10, janvier 1952.

139. LABORIT et LEGER. — Utilisation du Phénergan. *Presse Médicale,* t. LVIII, n° 47.

140. LACOMME, LABORIT, CHABRUN, BOREAU Th. et DAVID G. — Note sur essai d'hibernation artificielle en traitement néo-natal. XV[e] Congrès de Gynécologie et Obstétrique, 5-10 mai 1953, et *Etudes Néo-Natales,* 1954, 3, 1, pp. 1 à 29.

141. LADET (M[lle]). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Th. Paris 1938, 370 pages.

142. LAIGNEL, LAVASTINE. — Encéphale infectieux. *Reb. Méd.* 1904.

143. LAMARCHE M. et ARNOULD P. — Action de la chlorpromazine sur l'intestin isolé de lapin et de rat. *C. R. Soc. Biol.* 1954, 148, 5-6, pp. 565-567.

144. LANCEREAUX. — La mort rapide ou subite par le système nerveux. *Sem. Méd.* 1894, p. 33.

145. LANDOUZY et SIREDEY. — Contribution à l'histoire de l'artérite typhique. Ses conséquences hâtives (mort subite) et tardives (myocardite scléreuse) sur le cœur. *Rev. Méd.* 1885, p. 843.

146. LAPLANE R. — Les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde. Pathogénie. Rôle du système neuro-végétatif. Th. Paris 1936.

147. LELONG M. — L'hibernation en pédiatrie. Acquisitions médicales récentes. Flammarion édit. 1954.

148. LELONG M., JOSEPH R., VIALALLE J., ALISON F. et DAVID G. — Emploi des médicaments neuroplégiques chez le nourrisson et l'enfant. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 14 mai 1954.

149. LEMANT J. — Hyperthermie et système neuro-végétatif. *Thèse* Paris, 1937.

150. LEMIERE A. et BERNARD Et. — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. Action hypothermisante de la rétention azotée. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 4 juillet 1924.

151. LERICHE R. — Physiologie, pathologie et chirurgie des artères. Paris, 1953. Masson, édit.

152. LOUIS. — Recherches anatomiques, pathologiques et thérapeutiques de la fièvre typhoïde putride, adynamique, ataxique, bilieuse, muqueuse, gastro-entérite, dothiénentérie.

153. MALINEAU R. et LOISEAU P. — Système nerveux végétatif ganglioplégique et neuroplégique. *J. Méd., Bordeaux,* 1954, 3, pp. 211.235.

154. MALMEJAC J., CHARDON G. et NEVERRE G. — Action périphérique surrénale et ganglionnaire de la chlorpromazine (4560 R P). *C. R. Soc. Biol.,* 1954-148. 15-16 et 17-18, p. 1397.

155. MANO L. — L'hibernothérapie dans quelques drames médicaux et chirurgicaux. *Thèse Paris,* 1954.
156. MARCAKIS R. — Contribution l'étude thérapeutique de la chlorpromazine (Largactil) en médecine infantile. *Thèse Lyon,* 1954.
157. MARQUARDT P. — Etude des propriétés sympatholytiques et adrénaliniques de la chlorpromazine. *Thérapie,* 1953, T. VIII, n° 6, pp. 987-791.
158. MARQUEZY et Mlle LADET. — Le rôle du système nerveux dans le syndrome malin toxi-infectieux. *Xe Congrès des Pédiatres de Langue Française,* 1938.
159. MARTIN Cl. — Sur l'hibernation artificielle appliquée au traitement d'un cas sévère de septico-pyohémie à staphylocoques. *Presse Médicale,* 24 janvier 1953, T. LXI, n° 5, p. 84.
160. MAY et KAPLAN. — Hypertonie et forme encéphalitique de la fièvre typhoïde. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 4 novembre 1929.
161. MELNOTTE. — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 7 décembre 1928.
162. MERCIER J. — Action de divers agents pharmacodynamiques sur la crise audiogène du rat albinos. *J. de Physiol.,* Paris 1954, 46, 1, pp. 462-463.
163. MINOT G. — L'activité cérébrale pendant l'hibernation artificielle. *Ann. Méd. Psycho.,* 1953, 2, 3, pp. 401-402.
164. MOLLARET P., RELLY, BASTIN et TOURNIER. — Accidents du traitement des fièvres typhoïdes par le chloramphénicol. *B. M. Soc. Méd. Hôp. de Paris.* Séance du 27 janvier 1950, n° 3-4, 85.
165. MORIN G. — Physiologie du système nerveux central. Masson, édit.
166. MORIN G., DONNET V., COIGNET J. et SALAMON G. — Les bases physiologiques des méthodes thérapeutiques d'hibernation et de déconnection. XVe *Congrès de Pédiatres de Langue Française.* Marseille, 23, 24 et 25 mai 1955.
167. MOSSETTI P. — L'élettrocardiogramma nell'ibernazione artificiale. Ricerche sperimentali. *Gazz. Int. Med e Chir.,* 1953, 58, 23-4, pp. 1652-1661.
168. MOYER J.-H., KENT B., KNIGHT R., MOUIS G., HUGGINS R. et CARROL A.-H. — Laboratory and clinical observations on chlorpromazine (S. K. H. 2601 A). Hemodynamic and clinical studies. American Journal of The Medical Sciences, mars 1954, Vol. 227, n° 3, pp. 283-290.
169. MOZZICONACCI P. — Essais d'hibernation. *Journées Pédiatriques.* Clinique Médicale des Enfants. *Hôpital des Enfants Malades,* Paris 1953, p. 1187.
170. MUNDELEER P. — Hibernation artificielle en pédiatrie. *Actualidad Pediatrica,* mai 1954, Vol. 5, pp. 401-407.
171. OLMER J. et JOUVE. — Néphro-typhus et néphrites de la fièvre typhoïde. *Presse Médicale,* 12 février 1938.
172. OLMER J., GASCARD E. et CASANOVA P. — Maladies infectieuses. *Gazette Médicale,* n° Bilan Thérapeutique, 1951, pp. 83 à 90.

173. PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC, LEMANT. — Hyperthermie et système neuro-végétatif. *Presse Médicale,* 1937.
174. PENNANEAC'H, PICARD, VIALARD L., NAVARANNE P. et MOLLARET. — Encéphalite varicelleuse grave. Hibernation artificielle. Guérison contrôles électro-encéphalographiques. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* Séance du 30 octobre 1953, n° 26-27, pp. 892-895.
175. PERUZZO L. et FORNI R.-B. — Action de la chlorpromazine (4560 RP) sur la respiration des tissus (consommation en oxygène). *Presse Médicale,* 11 novembre 1953-8-61, n° 72, p. 1463.
176. PETIT R., VIGOUROUX R., JOSEPH R., BERNARD R., DAVID G., BIMAR M. et FABRE J. — Etude clinique de la thérapeutique neuroplégique. *XV^e Congrès de Pédiatres de Langue Française,* Marseille 23, 24 et 25 mai 1955.
177. PIERRET R., BRETON A., FONTAINE G. et BAILLON. — Essais d'hibernation en pédiatrie. *Revue Médicale de Nancy,* 1^er-15 février 1954, T. LXXIX, pp. 95-105.
178. POCIDALO J.-J., CATHALA M.-P., HIMBERT J. et M^me TARDIEU. — Action sur l'excitabilité des nerfs sympathiques du 4560 R P. *C. R. Soc. Biol.,* 1952, 146, 5-6, pp. 368-370.
179. POCIDALO J.-J. et TARDIEU C. — Prévention par la chlorpromazine (4560 R P) des accidents vasculaires graves après lésions expérimentales des pédoncules cérébraux. *C. R. Soc. Biol.* 1954, 148, 5-6, pp. 452-454.
180. POINSO. — La diphtérie maligne.
181. POINSO et POURSINES Y. — Surrénales dans la diphtérie maligne. *Marseille Médical,* 1933, II, 661-674 - *Ann. d'Anat. Path.,* 1933, X, 487-490.
182. RAYBAUD A. — L'état septicémique. Doin, 1955.
183. RAYBAUD (M^me) née SAILLET. — *Thèse* Marseille, 1938.
184. REILLY et COLLABORATEURS. — Rôle du système nerveux en pathologie rénale. Masson, 1942.
185. REILLY. — Le système nerveux végétatif. *Encyclopédie médico-chirurgicale.*
186. REILLY J., RIVALIER E., COMPAGNON A., FRIEDMANN E., PHAM H.-C. et DU BUIT H. — Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. *Annales de Médecine,* février 1936, 39, pp. 165-188.
187. REILLY J. et TOURNIER P. — L'action de la chlorpromazine sur l'intoxication typhique expérimentale. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* T. 137, n^os 25-26-27, 1953. *Presse Médicale* 61, n° 49, 1953.
188. REILLY J. et TOURNIER P. — L'irritation neuro-végétative expérimentale et ses rapports avec la physiopathologie des syndromes malins. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1954, 15-16, p. 46 - *Annales de Médecine,* séance du 14 mai 1954.
189. REILLY, COMPAGNON, TOURNIER et DU BUIT H. — La prévention et le traitement des accidents observés chez les typhiques après administration de la chlorpromazine. *Annales de Médecine,* 55, n° 1, 1954.

190. REILLY J., RIVALIER E., COMPAGNON A., LAPLANE R. — Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif déterminées par l'injection périsplanchnique de substances toxiques diverses. *Compte Rendu Soc. Biol.,* 1934, II, p. 24.

191. REILLY J., RIVALIER E., COMPAGNON A., LAPLANE R. et DU BUIT H. — Sur la pathogénie de la dothiénentérie. La fièvre typhoïde expérimentale. Le rôle du système neuro-végétatif dans la genèse des lésions intestinales. *Ann. de Médecine,* XXXVII, nos 2, 3, 4, février, mars et avril 1935, p. 182 à 205, 241 à 269, 321 à 358.

192. REILLY J., RIVALIER E., COMPAGNON A., PHAM H.-C., FRIEDMANN E. et DU BUIT H. — Les infections éberthiennes larvées. Leur reproduction expérimentale et leur rôle dans l'immunité. *Ann. de Médecine,* XXXIX, n° 2. février 1935, pp. 120, 189.

193. REUSE J. — A propos de quelques propriétés pharmacodynamiques du 4560 RP. *C. R. Soc. Biol.* 1954. 148, 1-2, p. 192.

194. REZZA E. — Applicazioni pediatriche dell'ipotermia terapeutica con particolare riguardo alle convulsioni ipertermiche. *Acta pediatrica Latina,* mars-avril 1954, vol. 7, n° 2, pp. 163-178.

195. RIBADEAU-DUMAS L., CHABRUN J. et LOEWE (Lyon). — Les troubles vaso-moteurs dans les toxi-infections graves de la première enfance. Biologie et Médecine. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 30 mai 1938.

196. ROGER A. — L'hibernation artificielle dans les encéphalites aiguës graves. Thèse Toulouse, 1953.

197. ROMBERG. — Sur la myocardite de la fièvre typhoïde, de la scarlatine et de la diphtérie. *Deutsche Arch. f. klin. Med.,* 1891, XLVIII, p. 369.

198. ROUSSY G. et MOSSINGER. — Processus de sécrétions neuronales dans les noyaux végétatifs de l'hypothalamus chez l'homme. La neurocrinie. *Compte rendu Soc. Biol.,* 1934, CXV, 1143.

— Quelques données récentes fournies par l'étude histophysiologique de système neuro-végétatif. *Presse Médicale* 1937, n° 23, p. 433.

199. RUBINSZTEGN W. — Insuffisance surrénale dans la fièvre typhoïde. Thèse, Paris, 1934.

200. SACRET H., Mme AUPINEL et SEGAL M.-S. — Etat ataxo-adynamique traité par hibernation artificielle. *Presse Médicale,* 71, 1953.

201. SELBMANN J. — Technique d'hibernation dans les encéphalites aiguës de l'enfance. Thèse Marseille, 1954

202. SERGENT. — Insuffisance surrénale dans la fièvre typhoïde. *J. Méd. et Chir.,* octobre 1912.

203. SIGNIER F. et DAMOISEAU B. — Bilan actuel et perspectives d'avenir de la thérapeutique par les ganglioplégiques. *Semaine des Hôpitaux,* Paris 1953, 29, 71, pp. 3.696-3.706.

204. SIMEON. — Formes nerveuses de la fièvre typhoïde. *Marseille Médical,* 1927, II, pp. 266-280.

205. SOREL R. — Technique et résultats de l'hibernation en pédiatrie. *La Vie Médicale,* août 1953, n° 8, pp. 696-699.

206. SOREL R., BARDIER A., RIEUNAN J., AUBAN H. et DALOUS A. :

1. — L'hibernation en pédiatrie. Premiers résul-

tats. *Archives Françaises de Pédiatrie,* 1953, T. X, n° 5, pp. 542-544.

2. - L'hibernation en pédiatrie spécialement dans les syndromes neuroplégiques du nourrisson et les encéphalites aiguës de l'enfant. *L'Hôpital,* mai 1953, n° 622, pp. 155-169 - *Toulouse Médical,* mai 1953, n° 5, pp. 277-292.

207. STEHELIN. — Contribution à l'étude des manifestations encéphalitiques au cours de la fièvre typhoïde. Thèse Paris, 1931.

208. TARDIEU G. — Etude physiopathologique de l'atteinte du diencéphale au cours de la fièvre typhoïde. *Presse Médicale,* 21-24 janvier 1942.

209. TARDIEU G. et M^me^ TARDIEU. — Le système végétatif. Masson, 1948.

210. TARDIEU G. — Est-il bien certain que la méthode dénommée hibernation artificielle, soit supérieure à la simple thérapeutique neuroplégique ? *Presse Médicale,* 27 février 1954.

211. TARDIEU G., TARDIEU C., POCIDALO J. et HIMBERT J. — Y a-t-il une base théorique et expérimentale à l'utilisation préventive et curative des neuroplégiques dans le syndrome malin. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 14 mai 1954 - *Presse Médicale,* 22 mai 1954.

212. TERZIAN H. — Etude électroencéphalographique de l'action centrale de la chlorpromazine. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 22 février 1954.

213. TINEL J. — Le système nerveux végétatif. Masson, édit.

214. UMDESTOCK R., DAGORIN A., GANDOIS et NICOLAS C. — Sur un cas de glomérulo-néphrite aiguë hypertensive de l'enfant avec œdème aigu pulmonaire. Emploi du 4560 R.P. *Limousin Médical,* mars 1954, n° 8, pp. 22-24.

215. VALLDONA C. — La invernacion artificial y su empleo en pediatria. *Archivos de Pediatria,* mai-juin 1953, n° 18. pp. 759-787.

216. VANLERENBERGHE H., ROBELET A. et MILBLED G. — Action du 4560 RP sur le système sympathique. *Arch. Int. Pharm. et Thérap.,* 1954, 98, 4, pp. 421, 426.

217. VAN EECKHOUTE R. — Le 4560 RP. Son action sur le système nerveux et sur le système neuro-végétatif. Thèse Genève, 1953.

218. VERNET M. — De l'interprétation du syndrome de Selye d'adaptation et de la méthode de Laborit. *Presse Médicale,* 60, n° 14.

219. VINCENT H. — La fièvre typhoïde, maladie d'intoxication. *Bull. Ac. Méd.,* 1945, 129, n^os^ 19, 9, 11, 12, pp. 145 à 154.

220. VINCENT H. — Nouvelles remarques sur la pathogénie de la fièvre typhoïde et sur sa nature et ses caractères cliniques. *Bull. Acad. Nat. Méd.,* décembre 1948, n°-39-40.

221. WAHL M. — A propos des formes graves de la fièvre typhoïde, *Concours Médical,* 16 juin 1951, n° 24, pp. 2.271 à 2.274.

222. WILLAUME. — Formes cardiaques de la fièvre typhoïde. Thèse Nancy, 1887.

223. ZAIMIS E.-J. — Sur le mécanisme d'action des substances ganglioplégiques. *Thérapie,* 1953, 8, 3, pp. 289-294.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.